Aus der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg
(Leiter: Professor Dr.med. W. Börner)
und
dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr.med. H.W. Altmann)
Teilbereich: Angewandte Cytologie
(Leiter: Professor Dr. H.-A. Müller)

DIE WERTIGKEIT DER ASPIRATIONSPUNKTION (FEINNADELPUNKTION) IN DER DIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN, INSBESONDERE DES SCHILDDRÜSENMALIGNOMS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rainer Herold
aus Würzburg

Würzburg, den 5. Dezember 1979

1980

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg
(Leiter: Professor Dr.med. W. Börner)

und

dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr.med. H.W. Altmann)

Teilbereich: Angewandte Cytologie
(Leiter: Professor Dr. H.-A. Müller)

DIE WERTIGKEIT DER ASPIRATIONSPUNKTION (FEINNADELPUNKTION) IN DER DIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN, INSBESONDERE DES SCHILDDRÜSENMALIGNOMS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rainer Herold
aus Würzburg

Würzburg, den 5. Dezember 1979

Referenten:	Professor Dr.med. W. Börner
	Professor Dr.med. H.-A. Müller
Korreferent:	Professor Dr.med. H.-W. Altmann
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Frau gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1. EINLEITUNG 1

2. ZUR GESCHICHTE DER ASPIRATIONSPUNKTION DER SCHILDDRÜSE 4

3. METHODEN UND ERGEBNISSE IN DER LITERATURÜBERSICHT 5

3.1 Methodik der Aspirationspunktion 5

3.2 Indikation zur Aspirationspunktion 8

3.3 "Kalter" Knoten durch benigne Veränderungen 10

3.3.1 Regressive Veränderungen 10
3.3.2 Cysten 11
3.3.3 Gutartige Tumoren 13
3.3.4 Entzündungen 15
3.3.4.1 Häufigkeiten 15
3.3.4.2 Formen der Schilddrüsenentzündungen 15

3.4 "Kalter" Knoten durch maligne Veränderungen 17

3.4.1 Malignitätsrate des "kalten" Knotens 17
3.4.2 Abhängigkeit der Malignitätsrate des "kalten" Knotens von Geschlecht, Alter, Anzahl der Strumaknoten und geographischer Verteilung 19

3.5 Treffsicherheit der Aspirationspunktion in der Malignomdiagnostik 21

4. CYTOLOGISCHES BILD DER SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN 24

4.1 Cytologisches Bild bei gutartigen Veränderungen 24

4.2 Cytologische Funktionsdiagnostik 26

4.3 Cytologisches Bild bei bösartigen Veränderungen 27

4.4 Cytologische Tumortypbestimmung 28

5. DAS SCHILDDRÜSENMALIGNOM 30

5.1 Klassifizierung des Schilddrüsenmalignoms 30

5.2 Ätiologie des Schilddrüsenmalignoms 30

5.3 Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms 33

5.4 Tumortypen des Schilddrüsenmalignoms 35

5.5 Tumortyp- und geographische Verteilung des Schilddrüsenmalignoms 38

Seite

5.6 Altersverteilung des Schilddrüsenmalignoms 47
5.7 Geschlechtsverteilung des Schilddrüsenmalignoms 50
5.8 Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms 53
5.8.1 Problematik der Früherkennung 53
5.8.2 Diagnostische Verfahren 54
5.8.3 Gemeinsames Auftreten von benignen und malignen Schilddrüsenveränderungen 59
5.8.4 Differentialdiagnose der follikulären Neoplasie 60

6. EIGENE ERGEBNISSE 63

6.1 Patientengut 63
6.2 Malignompatienten 67
6.3 Korrelation von klinischem Befund und Schilddrüsenmalignom 69
6.3.1 Konsistenz 70
6.3.2 Verschieblichkeit 71
6.3.3 Wachstum 72
6.3.4 Druckschmerz 73
6.3.5 Rezidivstruma 73
6.3.6 Klinischer Malignomverdacht 74
6.4 Cytologische Klassifizierung und Ergebnisse 76
6.5 Operationsempfehlung und Operation 77
6.6 Vergleich zwischen cytologischem und histologischem Befund 79

7. DISKUSSION 87

7.1 Zu den Ergebnissen und Häufigkeiten im Patientengut 87
7.2 Zum Vergleich von cytologischem und histologischem Befund 90
7.2.1 Vergleich bei gutartigen Veränderungen 91
7.2.2 Vergleich bei bösartigen Veränderungen 92
7.3 Vorteile und Grenzen der Aspirationspunktion 95

8. ZUSAMMENFASSUNG 99

9. STATISTISCHER ANHANG 101

9.1 Vertrauensbereiche
9.2 Diagnostische Aussagekraft von Befunden 101

Literaturverzeichnis I - XVIII

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

PBJ	Protein Bound Jodine, proteingebundenes Jod
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
T_3U	Schilddrüsenhormon-Bindungstest (T_3-Uptake-Test, früher "T_3-Test")
RIA-T_3	Radioimmunoassay zur Bestimmung des Gesamttrijodthyronins im Serum
TSH	Thyroid Stimulating Hormone, thyreotropes Hypophysenvorderlappenhormon
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone, Thyreotropin freisetzendes Hormon
PAS	Periodic acid Schiff's (reaction), Perjodsäure-SCHIFF-Reaktion

Die Länder, aus denen die jeweiligen Veröffentlichungen der Autoren stammen, wurden in den Tabellen nach dem internationalen KFZ-Kennzeichen abgekürzt. Dabei bedeuten:

A	Österreich
B	Belgien
CDN	Kanada
CH	Schweiz
CS	Tschechoslowakei
D	Bundesrepublik Deutschland
DDR	Deutsche Demokratische Republik
F	Frankreich
GB	Großbritannien
GR	Griechenland
S	Schweden
SF	Finnland
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
YU	Jugoslawien

1. EINLEITUNG

Die Struma ist die häufigste Erkrankung des Endokriniums, wobei die Morbidität starken regionalen Schwankungen unterworfen ist (11). Die Strumagröße ist dabei unabhängig von der Funktion, die sowohl euthyreot als auch hyper- oder hypothyreot sein kann.

Neben der Möglichkeit, die Schilddrüsenfunktion klinisch zu beurteilen, kann dies auf nuklearmedizinischem Weg heute einfacher und sicherer als früher geschehen. Der Radiojodtest und die chemische PBJ-Bestimmung Anfang der fünziger Jahre, sowie der T_3U- und T_4-Test Anfang bis Mitte der sechziger Jahre und letztlich der RIA-T_3-Test, der TSH- und der TRH-Test Anfang der siebziger Jahre haben indirekte Parameter wie Achillessehnenreflexzeit und Grundumsatzbestimmung abgelöst. Durch diese in-vitro und in-vivo Parameter können Funktionsstörungen der Schilddrüse fast zweifelsfrei bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Weniger aussagekräftig ist dagegen die Diagnostik in bezug auf die Morphologie der Schilddrüse. Bei der Anamnese ist vor allem von Interesse, ob ein Schilddrüsenknoten besteht und ob eine rasche Größenzunahme stattgefunden hat. Die Inspektion erlaubt nur bedingt Rückschlüsse auf die Größe der Schilddrüse und auf deren eventuelle knotige Veränderung. Dazu kann bei der Palpation die Konsistenz des Gewebes und die Beziehung zu den Nachbarorganen auf Grund der Schluckverschieblichkeit untersucht werden. Allerdings ist diese Art der Diagnostik subjektiv und bringt beim Vergleich mit Operationspräparaten recht häufig unzureichende Befunde (9). Die Röntgenaufnahme liefert zusätzliche Informationen, vor allem über retrosternal gelegenes Schilddrüsengewebe. Darüber hinaus können Verdrängungs- und Einengungserscheinungen der Nachbarorgane, besonders der Trachea durch eine Struma, beurteilt werden.

Die Sonographie der Schilddrüse erfaßt meist nur Gewebsveränderungen größerer Ausdehnung; sie hat sich bis jetzt ebensowenig wie die Thermographie in der klinischen Routine durchsetzen können. Bei der Angiographie und der Lymphographie der Schilddrüse besteht ein Mißverhältnis zwischen Aufwand und diagnostischem Wert (11).

Die Szintigraphie erlaubt eine Aussage über die Funktionsfähigkeit der einzelnen Anteile der Schilddrüse. Sie gibt als zweidimensionale Wiedergabe Auskunft über Form und Größe des speicherfähigen Schilddrüsengewebes und kann darüber hinaus zwischen Bezirken vermehrter und verminderter Aktivität differenzieren. Bei einer Knotenstruma unterscheidet man nach DOBYNS et al. (24) je nach dem Speicherverhalten "kalte", "warme" und "heiße" Knoten.

Ein besonderes Problem stellt die Differentialdiagnose des "kalten" Knotens dar. Seine Malignomrate beträgt je nach Krankengut 5,5 % bis 58,4 % (Tab. 5, S. 18). Er kann sowohl durch gutartige Veränderungen wie Cysten, Entzündungen und benigne Tumoren, als auch durch bösartige Erkrankungen wie primäres Malignom, Metastasen und maligne Systemerkrankungen verursacht sein.

Mit den bisher angeführten Methoden ist eine Früherkennung maligner Veränderungen in der Schilddrüse nicht möglich. Eine generelle Enukleation aller szintigraphisch "kalter" Knoten ist jedoch selbst beim Solitärknoten nicht angezeigt, auch wenn dieser eine höhere Malignomrate aufweist als die multipel vorhandenen Knoten (9).

Nachdem die chirurgische Probeexcision ein zu belastender Eingriff ist, bietet die Nadelbiopsie eine deutliche methodische Verbesserung. Sie wurde bereits 1930 von MARTIN und ELLIS beschrieben (zit.n. 37). Diese Methode erfuhr im Laufe der Jahre durch die Modifizierung der Nadeltypen und Punktionsverfahren eine wesentliche Verbesserung. Bei all diesen Verfahren gewinnt man Gewebszylinder, die histologisch untersucht werden können (65). HAWK und CRILE jr. (62) erreichten

damit eine Treffsicherheit von 93 %.

Technisch weniger aufwendig und risikoärmer ist die Aspirationspunktion (auch Feinnadelpunktion genannt) mit einer konventionellen Injektionskanüle und anschließender cytologischer Untersuchung des Punktats.

2. ZUR GESCHICHTE DER ASPIRATIONS-PUNKTION DER SCHILDDRÜSE

Die ersten Arbeiten über die Aspirationspunktion der Schilddrüse wurden bereits im Jahre 1948 veröffentlicht: TEMPKA, ALEKSANDROWICZ und TILL (161), eine Krakauer Gruppe, berichteten unabhängig von PIAGGIO-BLANCO, PASEYRO und GROSSO (125) aus Montevideo im gleichen Jahr über die Methode der Aspirationspunktion der Schilddrüse.

Allerdings setzte sich damals die Aspirationspunktion in der klinischen Routine nur zögernd durch. SÖDERSTRÖM und CARDOZO veröffentlichten 1952 bzw. 1954 ihre Erfahrungen auf diesem Gebiet. Ihnen folgten dann erst Anfang der sechziger Jahre weitere Publikationen (BONNEAU et al. 1960, PAPAGEORGIOU 1960, SCRABALO et al. 1960, EINHORN und FRANZEN 1962, MYREN und SIVERTISSEN 1962, SCHMIDT et al. 1962) (zit.n. 47).

Die Untersuchungsmethode fand erst dann Verbreitung, als eine verbesserte Lokalisationsdiagnostik verfügbar war; dazu kamen eine vereinfachte Punktionstechnik (9) und der Nachweis einer ausreichenden Treffsicherheit an einem größeren Krankengut (179). Zu Beginn der siebziger Jahre wurde dieses Untersuchungsverfahren in der täglichen Praxis eingeführt. Aus dieser Zeit stammen zahlreiche der nachstehend erwähnten Arbeiten.

3. METHODEN UND ERGEBNISSE IN DER LITERATURÜBERSICHT

3.1 Methodik der Aspirationspunktion

Die ambulant durchführbare Aspirationspunktion wird von GALVAN (47,48,49,50,51) immer am sitzenden Patienten vorgenommen. Nur DROESE (30), LEIDL und ALBER (89) sowie WILDMEISTER et al. (175) erwähnen diese Position noch, bevorzugen aber wie alle anderen Autoren die Punktion am liegenden Patienten (20,75,86,123,155,173,179,183).

Bei der geringen Belastung durch die Aspirationspunktion ist weder eine medikamentöse Vorbereitung (179) noch eine Lokalanästhesie notwendig (30,32,80,118,122,123,124,173, 174,175,178,179); allerdings führt SÖDERSTRÖM (155) diese bei einigen Patienten aus psychologischen Gründen durch. Dagegen wenden DABELS et al. (20) immer eine Lokalanästhesie an, da sie noch bei einem Teil ihrer Patienten mit der MENGHINI-Nadel Stanzbiopsien ausführen.

Der Patient liegt auf dem Rücken, wobei Kopf und Hals so gelagert werden, daß die Muskulatur entspannt ist (179). Andere punktieren in leicht überstreckter Kopfhaltung, die mit Hilfe einer Nackenrolle erreicht wird (20,31,32,75, 173,183).

Der zu punktierende Bezirk wird durch Szintigraphie und Palpation festgelegt (59,86,113,122,123), wobei die Autoren meistens dem szintigraphischen Befund die größere Bedeutung beimessen. Am besten führt man die Aspirationspunktion unmittelbar nach dem Szintigramm durch. Zur weiteren Verbesserung der Lokalisation verwendet PFANNENSTIEL (122,123, 124) das Lichtvisier, um damit die gewünschte Stelle noch besser zu erreichen.

Die Punktionsbestecke der einzelnen Untersucher variieren erheblich. Viele verwenden eine 10 ml- oder 20 ml-Einmalspritze mit Spritzenhalter nach FRANZEN, bzw. leicht modifiziert (35,97,123,155,156,174,180). Einige arbeiten mit einer Plastikspritze mit Pistolengriff nach STORMBY (31, 156,168) oder neuerdings mit dem Marburger Besteck, das ebenfalls ein einhändiges Punktieren erlaubt (145).

Andere dagegen kommen ohne besondere Hilfsmittel aus und punktieren nur mit Einmalspritze und Kanüle (47,50,75,78,82, 84,113,178,179,183) oder halten im Rahmen einer vereinfachten Technik die Punktionsbestecke sogar für überflüssig (9). Wichtig ist nach Ansicht von SÖDERSTRÖM (155), daß die Spritze trocken ist, da kleinste Flüssigkeitsmengen zu einer osmotischen Dialyse führen. Dieses Problem entfällt bei Verwendung von Einmalspritzen.

An Kanülen finden fast alle gängigen Größen von Nr. 1 (20, 179,183) bis Nr. 16 (9,30,31,32) Verwendung; die Mehrzahl benutzt die Kanüle Nr. 12 (46,51,80,118,122,123,152). Einige Untersucher machen das Kaliber der Kanüle von der Konsistenz des Gewebes abhängig; sie wählen bei fibrotischer oder verkalkter Schilddrüse eine dickere Nadel (30, 31,118). Dabei sollten keinesfalls Kanülen mit einem größeren Innendurchmesser als 1 mm verwendet werden, da dann der sogenannte "Puncheffekt" eintritt (155). Man erhält nach Art der Stanzbiopsie einen winzigen Gewebszylinder, der zu klein ist, um nach histologischen Kriterien aufgearbeitet werden zu können und der gleichzeitig unbefriedigendes Material für die Technik der Ausstrichcytologie liefert.

Kurz vor der Aspirationspunktion wird eine gründliche Hautdesinfektion durchgeführt. Der Patient wird angewiesen, weder zu sprechen noch zu schlucken. Der zu punktierende Bezirk, der zumeist in einem Knoten lokalisiert ist, wird in der Regel zwischen Daumen und Zeigefinger der freien Hand fixiert (30,47,84,156,178,180). Sodann sticht KIRSTAEDTER (80) zur Vermeidung einer allerdings unwahrscheinlichen Fistelbildung von ventral-cranial ein, andere gehen senkrecht von der Hautoberfläche ein (75). DABELS et al. (20) dagegen punktieren von der Medianlinie oder von den unteren Schilddrüsenpolen aus.

Nach dem Einstechen überzeugen sich KIRSTAEDTER et al. (82) und CROCKFORD und BAIN (19) durch Schluckenlassen, ob sich die Kanüle im Schilddrüsengewebe befindet. Durch Injektion von 0,2 bis 0,5 ml Luft befreien KIRSTAEDTER et al. (82) das Lumen der Kanüle von schilddrüsenfremden Geweben, die auf dem Punktionsweg durchstochen wurden.

Durch schnelles Zurückziehen des Kolbens stellt man ein Vakuum her. Während der Maximalaspiration stößt man die Nadel mehrfach kreiskegelförmig in verschiedene Richtungen vor und gewinnt damit das Aspirat (31,49,78,80,155,173, 179,183). Schnelles Arbeiten ist empfehlenswert, da bei zu langer Aspiration zuviel Blut in Nadel und Spritze fließt (155). Dieses koaguliert dann und führt zu einer Verklumpung der Zellen, die eine cytologische Begutachtung sehr erschwert (35,84,179,180). Von WEISS et al. (173) wird dies durch vorherige Heparinisierung der Einmalspritze verhindert.

Neben der Gefahr der Koagulation ist bei Kindern und bei nicht cooperativen Patienten eine schnelle Punktionsdurchführung aus verständlichen Gründen angebracht (155). Gewinnt man bei der Punktion Flüssigkeit, so wird diese, gegebenenfalls unter mehrfachem Wechseln der Spritze, abpunktiert (82) und mit Heparin versetzt. GALVAN et al. (51) entleeren die Cysten unter Kompression von außen. Am Ende der Punktion injizierten SCHLEUSENER et al. (144) früher eine Penicillin-Streptomycin-Lösung zur Infektionsprophylaxe.

Nach Beendigung der Aspiration läßt man den Stempel zurückgleiten und entfernt erst dann die Nadel (31,47,80,86,155, 173). Bei Nichtbeachtung dieser Arbeitsweise wird das Aspirat in die Spritze gesogen und geht damit mit ziemlicher Sicherheit verloren (124). Anschließend wird das Aspirat aus der Spritze auf einen Objektträger gebracht. Erst dann wird nach Wiederaufstecken der Nadel diese ausgeblasen (31, 80) und überschüssige Flüssigkeit mit Filterpapier abgesaugt (80).

Bröckeliges Material wird ausgebreitet und - um Artefakte zu vermeiden - vorsichtig gequetscht (31,35,50,155,179). Das Aspirat behandelt man je nach Konsistenz wie einen Blut- oder Knochenmarksausstrich; vor der Gerinnung wird er planparallel auf einigen Objektträgern ausgestrichen. Diese sollten gut gereinigt und frei von Fettresten sein (174). Schnelles Arbeiten ist erforderlich, damit die Zellen nicht durch vorzeitigen Wasserverlust ihre Form verändern (174). Die Randpartien des Objektträgers sollen frei bleiben, da die für die Beurteilung interessanten Zellen häufig in der Peripherie des Ausstrichmaterials liegen (174).

Cystenflüssigkeit wird zentrifugiert und das Sediment wie ein normales Aspirat weiterverarbeitet (20,31,80,183). WEISS et al. (173) dagegen streichen nur einige Tropfen aus; trotzdem ist in den meisten Fällen eine Diagnosestellung möglich. Zentrifugiert wird dann erst bei Zellarmut. Eine geschickte Ausstrichtechnik ist entscheidend für die spätere korrekte Beurteilung.

Nach dem Ausstreichen lassen die meisten Autoren die Präparate lufttrocknen und färben dann nach MAY-GRÜNWALD-GIEMSA (= PAPPENHEIM) (20,30,60,77,83,89,113,118,123,153,155,168).

Darüber hinaus wenden einige Untersucher Spezialmethoden und -färbungen an. SÖDERSTRÖM (155) benützt bei viel Aspirat die Technik des "dicken Tropfens": Man läßt das Material ohne vorheriges Ausstreichen eintrocknen und färbt danach ohne Fixation; es finden sich dann zwar viele Gewebszellen, auf der anderen Seite bleibt die Färbung oft unbefriedigend.

SMEJKAL et al. (152) und POMPECKI und FRAHM (128) stellen mit Hilfe der Toluidinblau-Färbung die Nukleolen dar. Andere Autoren verwenden die Berliner-Blau-Färbung, die Hämatoxylin-Eosin-Färbung, die alkalische Kongorot-Färbung, die PAS-Färbung oder die FEULGEN-Reaktion. Hierbei müssen die Präparate allerdings vorher feucht mit Methanol oder Äther-Alkohol-Eisessig fixiert werden. Dies gilt auch für die recht weit verbreitete Färbung nach PAPANICOLAOU (75,80,81, 97,173,179), die besonders gerne bei dicken, schleimigen oder aus anderen Gründen wenig transparenten Ausstrichen angewendet wird (37); nach SCHWARZ et al. (146) ist diese Methode besonders zur cytologischen Differentialdiagnose der Schilddrüsenmalignome geeignet.

GALVAN (47) färbt einen Ausstrich sofort mit Methylenblau und mustert ihn in Anwesenheit des Patienten durch. Erst bei genügender Materialgewinnung wird der Rest nach PAPPENHEIM gefärbt. Auf diese Weise kann gegebenenfalls eine weitere Aspirationspunktion sofort angeschlossen werden.

Überhaupt finden es sehr viele Autoren günstig, wenn Punktion und cytologische Auswertung in einer Hand liegen (80, 155,180), weil nach ihrer Ansicht dem Untersucher damit die Beurteilung leichter fällt; er versteht anhand des Punktionsverlaufes unerwartete Resultate besser, z.B. via falsa. Die Resistenz des Zielgewebes und das makroskopische Aussehen des Aspirats kann er leichter in seine Überlegungen einbeziehen, als wenn ihm dies nur schriftlich mitgeteilt wird (155).

Wir dagegen halten die Aufgabenteilung zwischen punktierendem Arzt und cytologischem Begutachter für vorteilhaft, da dieser völlig unvoreingenommen seine Befundung durchführt. Wichtig ist ferner, daß der Cytologe die an einer Malignitätsskala ausgerichtete Befundmitteilung durch eine Textdiagnose ergänzt, die sich terminologisch am histologischen Befund orientiert (29). Dadurch ist präoperativ ein Hinweis auf den Tumortyp möglich, postoperativ kann der cytologische Text eine Entscheidungshilfe für den Histologen darstellen, und der Kliniker kann Diskrepanzen zwischen cytologischem und histologischem Befund klären lassen (29,30).

Optimal schließlich wäre es, wenn der Cytodiagnostiker auch die histologischen Präparate jener Schilddrüsen durchmustern würde, die auf Grund seines Untersuchungsbefunds entfernt worden sind. Nur so würde man wohl in allen Fällen sichern können, daß der punktierte Bezirk auch wirklich histologisch erfaßt worden ist (112).

3.2 Indikation zur Aspirationspunktion

Die Aspirationspunktion der Schilddrüse dient zur Früherkennung sowie zur Verlaufskontrolle benigner und maligner Veränderungen. Da diese in "kalten" Knoten häufiger vorkommen, betrachten viele Autoren die nicht speichernden Bezirke als absolute Indikation zur Aspirationspunktion (47,49,74,80,83, 122,128,178,179), selbst wenn den Speicherausfällen keine palpablen Veränderungen zuzuordnen sind (86,113). Dies lehnen DROESE und KEMPKEN (31) ab, da sie bei fehlendem Tastbefund meist nur Blut aspirieren konnten. Wie sie, punktieren andere Untersucher nicht nur die szintigraphisch, sondern

auch die bei der Inspektion und Palpation auffälligen Bezirke (8,175,180).

Bei klinischem Malignomverdacht und derber, harter Schilddrüse halten einige die Aspirationspunktion auch bei unauffälligem szintigraphischen Befund (9,46,173) für ebenso angebracht wie andere bei schnell entstandenen, vor allem solitären Knoten (9,83) oder bei Strumarezidiven (74) mit schnellem postoperativen Wachstum (173). Darüber hinaus punktieren WEISS et al. (173) szintigraphisch nachweisbares heterotopes Schilddrüsengewebe.

KIRSTAEDTER (80) dehnt die Indikation noch weiter aus; er punktiert bei allen Schwellungen im Schilddrüsenbereich, einmal um festzustellen, ob die Schwellung tatsächlich dieses Organ betrifft oder ob andere Erkrankungen bzw. Anomalien vorliegen wie z.B. branchiogene Cysten, benigne oder maligne Lymphknotenvergrößerungen oder eine andere, nicht thyreoidale Erkrankung.

Die spontan oder palpatorisch schmerzhafte Schilddrüse weist auf eine Thyreoiditis hin. Dieser Verdacht stellt oft eine Indikation zur Aspirationspunktion dar (46,75,113,144,173, 180), da cytologisch die Diagnose in den meisten Fällen verifiziert werden kann; auch ist eine Verlaufskontrolle möglich (144). Außerdem kann bei der akuten Thyreoiditis Eiter entleert und danach ein Antibiotikum instilliert werden (20). Weiterhin kann bei hochtitrigem Antikörpernachweis in der Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN eine HASHIMOTO-Immunthyreoiditis bestätigt und der Patient einer konservativen Behandlung zugeführt werden (20).

Bei klinischem Verdacht auf eine Cyste ist ebenfalls die Aspirationspunktion indiziert, da große Kolloid-, Blutungs- und Schokoladencysten diagnostiziert und entleert werden können. Dies ist besonders bei inoperablen Patienten wichtig (20). Außerdem zeigen derartige Cysten, vor allem nach Instillation von sklerosierenden Substanzen (48), z.B. alkoholischer Jodtinktur, teilweise eine Rückbildungstendenz.

Einige Autoren ziehen die Aspirationspunktion und deren cytologische Auswertung zum Versuch einer Funktionsdiagnostik heran (86) und untersuchen damit hyperthyreote Patienten (75,78,180). Andere versuchen eine Beziehung zwischen cytologischem Befund und Abweichungen von Speichermuster und -intensität herzustellen (183). Dazu gehören neben den "kalten" Knoten vor allem die autonomen Adenome, deren szintigraphisches Korrelat der "heiße" oder "warme" Knoten ist.

Eine besondere Indikation zur Aspirationspunktion stellt PFANNENSTIEL (122) aus psychologischen Gründen bei carcinophoben Patienten. Innerhalb kurzer Zeit erhält der Untersucher eine relativ sichere Diagnose, womit der Patient in den meisten Fällen beruhigt werden kann.

3.3 "Kalter" Knoten durch benigne Veränderungen

In den meisten Fällen wird der "kalte" Knoten durch gutartige Veränderungen verursacht.

3.3.1 Regressive Veränderungen

Regressive (degenerative) Veränderungen werden durch Fibrosen, Hyalinosen, Vernarbungen, Verkalkungen, Blutungen und den unter 3.3.2 abgehandelten Cysten verursacht. Tab. 1 zeigt den Anteil der durch regressive Veränderungen verursachten "kalten" Knoten im cytologischen Untersuchungsgut.

Die prozentualen Anteile und die entsprechenden Vertrauensbereiche unterscheiden sich erheblich.

Regressiv veränderte Knotenstrumen findet man vor allem im Strumaendemiegebiet. Die Follikel proliferieren nicht gleichmäßig, und im Laufe der Erkrankung bilden sich Herde mit verstärktem Wachstum, die sich makroskopisch als Knötchen darstellen. Durch Hyperplasie kommt es dann zur Knotenstruma (63).

Tab. 1: Anteil des durch regressive Veränderungen verursachten "kalten" Knotens an der Gesamtzahl der "kalten" Knoten

Autor	Land	Jahr	"kalte" Knoten	davon regr. verändert	95 %- Vertrauensbereich*)
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	252	18,7 %	14 - 24 %
JUNGINGER et al. (77)	D	1972	303	63,0 %	57 - 68 %
WOHLENBERG und PFANNENSTIEL (180)	D	1973	432	46,0 %	42 - 53 %
JANIK (75)	D	1974	984	28,7 %	26 - 32 %
FROHWEIN (46)	D	1975	766	46,6 %	43 - 50 %

*) Die gerundeten 95 %-Vertrauensbereiche wurden von uns nach den Angaben der Autoren ermittelt (Siehe 9, statistischer Anhang)

3.3.2 Cysten

Eine weitere Folge regressiver Vorgänge sind Cysten und Pseudocysten, letztere meist posthämorrhagischer Genese (153). Den Anteil der von Cysten verursachten "kalten" Knoten im cytologischen Untersuchungsgut zeigt Tab. 2.

WUTTKE et al. (183) diagnostizieren eine Cyste bei "kaltem" Solitärknoten mit 39 % deutlich häufiger als bei Schilddrüsen mit inhomogener Speicherung mit 14 %.
JUNGINGER et al. (78) stellen bei Jugendlichen in 22,5 % der Fälle Cysten als Ursache des "kalten" Knotens fest; dies entspricht fast dem doppelten Prozentsatz seiner altersunabhängigen Cystenrate von 12,5 %.
Die Angaben zur Korrelation von cystischer Degeneration und aufgehobener Speicherung im Szintigramm sind uneinheitlich. Nach EINHORN und FRANZEN (35) zeigen nur 56 % der Cysten einen Speicherausfall im Szintigramm, bei WEISS et al. (173) war dies bei immerhin 96,2 % der Fall.

Tab. 2: Anteil des durch Cysten verursachten "kalten" Knotens an der Gesamtzahl der "kalten" Knoten

Autor	Land	Jahr	"kalte" Knoten	davon d. Cysten	95 % - VB
SEKYI (148)	D	1964	112	6,3 %	3 - 13 %
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	252	20,2 %	15 - 26 %
PETERS (121)	D	1968	126	16,7 %	11 - 24 %
KIRSTAEDTER et al. (82)	D	1970	1376	20,5 %	18 - 23 %
DABELS et al. (20)	DDR	1971	157	38,9 %	31 - 47 %
ENGEL (37)	D	1972	913	27,9 %	25 - 31 %
JUNGINGER et al. (76)	D	1972	427	23,9 %	20 - 28 %
GALVAN und POHL (49)	A	1973	2523	23,0 %	21 - 25 %
WUTTKE et al. (183)	D	1973	303	39,0 %	33 - 45 %
JANIK (75)	D	1974	984	35,8 %	33 - 39 %
FROHWEIN (46)	D	1975	766	23,2 %	20 - 26 %
WANG und VICKERY (172)	USA	1975	189	28,0 %	22 - 35 %
DROESE und KEMPKEN (31)	D	1976	509	16,1 %	13 - 20 %
GALVAN et al. (51)	A	1976	4555	23,5 %	22 - 25 %
KEMPKEN et al. (79)	D	1978	385	19,0 %	15 - 23 %

Im Durchschnitt liegt die Häufigkeit der Cysten zwischen 20 und 30 %.

Die Aspirationspunktion ermöglicht bereits makroskopisch das Zuordnen von einem Teil der "kalten" Knoten zu Cysten und damit zu wahrscheinlich gutartigen Veränderungen. Häufig ist die Cystenflüssigkeit schokoladenfarben als Ergebnis einer alten Blutung, nicht selten aber auch eine klare, gelbe, visköse Flüssigkeit, ähnlich wie Kolloid.

Allerdings können auch maligne Prozesse bei cystischen Strukturen vorkommen. Bei EINHORN und FRANZEN (35) verbirgt sich hinter 3,3 % der Cysten ein Malignom, weswegen die Flüssigkeit zentrifugiert und das Sediment cytologisch untersucht werden sollte.

Eine therapeutische Entleerung der manchmal recht großen, bis zu 280 ml (48) fassenden Cysten ist dagegen auf Dauer wenig sinnvoll, da sie sich in den allermeisten Fällen wieder füllen. Bei MA und ONG (100) konnten allerdings 27,4 % von 62 cystischen Knoten durch einmalige Drillbiopsie vollständig und andauernd beseitigt werden. Nach Instillation von sklerosierenden Substanzen ergeben sich sehr gute Dauerergebnisse (48).

3.3.3 Gutartige Tumoren

Ferner können auch gutartige Tumoren wie Adenome, Mesenchymtumoren und benigne Teratome szintigraphisch als "kalte" Knoten im Szintigramm imponieren (47,141,146,173,183) (Tab. 3):

Tab. 3: Anteil der durch gutartige Tumoren verursachten "kalten" Knoten an der Gesamtzahl der "kalten" Knoten

Autor	Land	Jahr	"kalte" Knoten	davon gutartige Tumoren	95 % - VB
SEKYI (148)	D	1964	112	27,7 %	20 - 37 %
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	252	25,8 %	21 - 32 %
PETERS (121)	D	1968	126	33,3 %	25 - 42 %
KIRSTAEDTER et al. (82)	D	1970	1376	53,2 %	50 - 56 %
DABELS et al. (20)	DDR	1971	157	43,3 %	36 - 52 %
ENGEL (37)	D	1972	913	47,2 %	44 - 50 %

Die prozentualen Anteile und die entsprechenden Vertrauensbereiche streuen erheblich.

Adenome kommen am häufigsten bei Frauen im mittleren Lebensalter vor. Sie liegen meist in einer sonst unveränderten Schilddrüse. Die Abgrenzung knotiger Hyperplasien und hochdifferenzierter Carcinome von eigentlichen Adenomen verursacht größte Schwierigkeiten (siehe 5.8). Diese Abgrenzung ist wichtig, da histologisch bei Adenomen im Gegensatz zu gewöhnlichen Strumaknoten immer an die Möglichkeit der malignen Entartung gedacht werden muß (63). Immer wieder stößt man auf Adenome, deren Proliferation ausgeprägter und bei denen das celluläre und architektonische Muster weniger regelrecht ist (WHO). Man nennt sie atypische Adenome. Sie werden wegen fehlender Kapseleinbrüche und fehlender Gefäßinvasion als gutartig angesehen (96).

Die meisten Adenome sind follikulär gebaut. Sie weisen eine Kapsel sowie immer wieder zentrale kleine Narben oder Cysten auf (70). Cystische Degeneration findet man überraschenderweise auch in "heißen" Knoten bzw. autonomen Adenomen (113). Innerhalb des "heißen" Bezirks ist dann die Speicherung entsprechend herabgesetzt. Diese cystischen Degenerationen werden in der Regel durch erhöhten Druck innerhalb des Adenomknotens (Drucknekrosen) verursacht (8). Unterformen des follikulären Adenoms sind das hellzellige und das onkocytäre Adenom, dessen Zellen nicht selten ungewöhnlich proliferativ sind und damit besondere Beachtung verdienen (63).

Dagegen kennt man kein papilläres Adenom. Es handelt sich immer um eine maligne Neubildung, wenn sich in der Schilddrüse eines Erwachsenen papilläre Strukturen finden (64).

Die Existenz des hypothetisch geforderten C-Zell-Adenoms ist nicht bewiesen (90).

Von den weiteren benignen Tumoren der Schilddrüse sei der Vollständigkeit halber das sehr seltene Teratom erwähnt (90).

3.3.4 Entzündungen

3.3.4.1 Häufigkeiten

Auch Entzündungen können Ursache für "kalte" Knoten im Szintigramm sein (47,49,78,173), vor allem wenn die Erkrankung in einem umschriebenen Bezirk abläuft (141), vielleicht sogar als Abszeß (123). Nach cytologischen Untersuchungen beträgt die Häufigkeit von Entzündungen der Schilddrüse von den szintigraphisch "kalten" Knoten insgesamt (Tab. 4):

Tab. 4: Anteil der durch Entzündung verursachten "kalten" Knoten an der Gesamtzahl der "kalten" Knoten

Autor	Land	Jahr	"kalte" Knoten	davon d. Entzünd.	95 % - VB
SEKYI (148)	D	1964	112	6,3 %	3 - 13 %
SCHLEUSENER et al. (144)	D	1965	61	8,2 %	3 - 18 %
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	252	6,7 %	4 - 11 %
PETERS (121)	D	1968	126	4,8 %	2 - 10 %
KIRSTAEDTER et al. (82)	D	1970	1376	3,4 %	2 - 5 %
DABELS et al. (20)	DDR	1971	157	8,9 %	5 - 14 %
ENGEL (37)	D	1972	913	3,0 %	2 - 14 %
JUNGINGER et al. (78)	D	1972	304	4,6 %	2 - 8 %
FROHWEIN (46)	D	1975	766	1,8 %	1 - 3 %

Im Durchschnitt liegt die Häufigkeit zwischen 2 und 6 %.

3.3.4.2 Formen der Schilddrüsenentzündungen

Man unterscheidet verschiedene Formen der Schilddrüsenentzündung:

Die akute spezifische Thyreoiditis ist sehr selten. Sie kommt vor bei Tuberkulose, Sarkoidose, Brucellose, Lues, Mykosen oder durch Parasiten (63,70).

Die akute unspezifische Thyreoiditis in der nicht-eitrigen Form findet man meist in degenerativ veränderten Strumen oder auch in der unveränderten Schilddrüse; die eitrige Form ist sehr selten und entsteht in der Regel hämatogen durch Staphylokokken (70).

Zu den chronischen Schilddrüsenentzündungen zählt die subakute Thyreoiditis DE QUERVAIN. Sie befällt bevorzugt 30 - 50-jährige Frauen (110) und dauert Wochen bis Monate (166). Eine auslösende Rolle spielt möglicherweise eine Virusinfektion (166). Dafür sprechen nach VOLPE (166) folgende Faktoren:

- Häufig vorausgehend eine Infektion des oberen Respirationstrakts
- Prodromalphase mit Muskelschmerzen, Unpäßlichkeit, Ermüdung
- Auftreten zum Zeitpunkt des Ausbrechens einer spezifischen Viruserkrankung
- Gewöhnlich vollständige Erholung
- Keine Leukocytose

Klinisch imponiert die Schmerzhaftigkeit, der derbe bis harte Tastbefund, das Überspringen von einem Lappen auf den anderen, eine Spontanheilung ohne Therapie, aber auch die Rezidivfreudigkeit (8).

Die Thyreoiditis lymphomatosa HASHIMOTO (1912) wird in diffuse Thyreoiditis mit verschiedenen Untergruppen und fokale Thyreoiditis eingeteilt. Die diffuse Entzündung ist eine Autoimmunerkrankung; ihre Pathogenese ist weitgehend aufgeklärt, während über die Ätiologie noch keine endgültige Übereinstimmung besteht (8,72). Die fokale Thyreoiditis vom lymphocytären Typ wird als Vorstufe oder nichtprogressive Form der diffusen Entzündung angesehen (176). Die Thyreoiditis lymphomatosa zeigt meist keine Tendenz zu Spontanremissionen (70). Sie ist bei Frauen viel häufiger (166). Die Erkrankung verläuft in der Regel schmerzlos, die Schilddrüse ist mäßig vergrößert, von vermehrter Konsistenz (166) und meist ein Zufallsbefund bei der Strumaresektion (8). Es besteht vermutlich eine enge Beziehung zwischen der Thyreoiditis lymphomatosa mit ihren Varianten und dem Morbus Basedow; wahrscheinlich sind sie verwandte immunologische Erkrankungen (166).

Die "eisenharte" Struma RIEDEL ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Als Ursache wird eine primäre Arteriitis der Schilddrüsengefäße und der Gefäße des Halses diskutiert. Sie infiltriert in die Umgebung wie ein Malignom und hinterläßt eine erhebliche Fibrose (63,70). Nach dem Tastbefund ist die RIEDEL-Struma kaum vom Malignom zu unterscheiden (8).

Die chronisch-atrophische Thyreoiditis ist der Endzustand einer Entzündung, bei der die Art der ursprünglichen Form der Entzündung nicht mehr zu erkennen ist (70). Klinisch besteht verständlicherweise bereits eine Hypothyreose.

Schilddrüsenentzündungen können auch iatrogen durch eine Jod-131-Behandlung induziert werden. Dabei werden Thyreoiditiden vom HASHIMOTO-Typ bei Patienten nach Radio-Jod-Therapie häufiger beobachtet (149). Eine Thyreoiditis kann auch in Randzonen maligner Prozesse auftreten und die Erkennung des Neoplasmas erschweren (96) (vgl. 5.8.3).

Lokale Entzündungen werden auch bei zahlreichen anderen Schilddrüsenkranken wie z.B. bei euthyreoten Knotenstrumen bei Hyperthyreosen usw. beobachtet (8).

3.4 "Kalter" Knoten durch maligne Veränderungen

3.4.1 Malignitätsrate des "kalten" Knotens

Nach früheren Untersuchungen von BÖRNER et al. (12) weisen im Endemiegebiet 31 % der Knotenstrumen "kalte" Knoten auf. Bei diesem relativ hohen Prozentsatz ist es wichtig zu wissen, wie häufig sich eine Struma maligna hinter einem szintigraphisch "kalten" Knoten verbirgt.
Die Literaturangaben für die Malignitätsrate des histologisch geklärten "kalten" Knotens schwanken stark (vgl. Tab. 5), vermutlich je nach Selektion des Patientengutes.
Aus der Übersicht wird weiterhin deutlich, daß bei neueren Veröffentlichungen der Anteil des malignen "kalten" Knotens an der Gesamtzahl aller "kalten" Knoten rückläufig ist.

Dies hat vermutlich seine Ursache in dem Bestreben, eine Präselektion des Patientengutes zu vermeiden und in einer vollständigeren Erfassung der Knotenstrumen im allgemeinen. In den meisten Arbeiten der letzten Jahre werden Werte um 5 - 7 % angegeben (52).

Tab. 5 bezieht sich auf die Zahl der untersuchten "kalten" Knoten. Die prozentualen Anteile und die entsprechenden Vertrauensbereiche unterscheiden sich erheblich.

Bei GEORGII (52) waren nur 73 % der Carcinome wirklich im vorher angegebenen "kalten" Knoten lokalisiert. Über die Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen in "warmen" oder "heißen" Knoten wird in dem Abschnitt 5.8.3, S. 59, berichtet.

Tab. 5: Die Malignitätsrate des "kalten" Knotens

Autor	Land	Jahr	"kalte" Knoten	davon maligne	95 % - VB
PERLMUTTER und SLATER (120)	USA	1956	99	23,0 %	15 - 32 %
GROESBECK (55)	USA	1959	140	14,2 %	9 - 21 %
ATTIE (4)	USA	1960	63	24,0 %	14 - 36 %
MEADOWS (102)	USA	1961	24	58,3 %	37 - 78 %
TELLEM et al. (160)	USA	1961	36	33,3 %	19 - 51 %
ERNST und STEPHAN (zit.n. 12)	D	1962	77	29,0 %	19 - 41 %
ZUKSCHWERDT und BAY (zit.n. 12)	A	1963	219	21,0 %	16 - 27 %
SEKYI (148)	D	1964	112	22,3 %	15 - 31 %
SCHLEUSENER et al. (144)	D	1965	61	8,2 %	3 - 18 %
BÖRNER et al. (12)	D	1965	52	31,0 %	19 - 45 %
GIBBS et al. (zit.n. 127)	USA	1965	25	24,0 %	10 - 45 %
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	253	9,9 %	7 - 14 %
PÖRTENER und UNGEHEUER (127)	D	1967	142	16,9 %	12 - 24 %
PETERS (121)	D	1968	126	20,6 %	14 - 28 %
ENGEL (37)	D	1969	795	6,2 %	5 - 8 %
KIRSTAEDTER et al. (82)	D	1970	213	14,6 %	10 - 20 %
SCHACHT und MANNFELD (141)	D	1970	176	5,7 %	3 - 10 %
DABELS et al. (20)	DDR	1971	137	8,8 %	5 - 15 %
HEINZE u. PICHL-MAIER (67)	D	1972	304	12,5 %	9 - 17 %
JUNGINGER et al. (77)	D	1972	303	10,0 %	7 - 14 %

Fortsetzung Tab. 5

Autor	Land	Jahr	"kalte" Knoten	davon maligne	95 % - VB
MESSARIS et al. (104)	GR	1974	466	12,0 %	9 - 15 %
DROESE und KEMPKEN (31)	D	1976	80	22,5 %	14 - 33 %
LÖHRS (94)	D	1976	830	5,5 %	4 - 7 %
BORM und FLEISCHER (13)	D	1977	246	9,7 %	6 - 14 %
GALVAN et al. (51)	A	1977	1076	12,7 %	11 - 15 %
GEORGII (52)	D	1977	831	6,8 %	5 - 9 %

3.4.2 Abhängigkeit der Malignitätsrate des "kalten" Knotens von Geschlecht, Alter, Anzahl der Strumaknoten und geographischer Verteilung

Einige Autoren betrachten die Malignitätsrate des "kalten" Knotens in Abhängigkeit von anderen Faktoren. Diese sind:

- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Strumaknoten
- Geographische Verteilung

Geschlecht: Die Malignitätsrate des "kalten" Knotens bei Männern weicht nach dem Ergebnis allerdings älterer Untersuchungen (12,126,127) nur wenig von der bei Frauen ab.

Alter: Die Malignitätsrate des "kalten" Knotens steigt mit zunehmendem Lebensalter an (78,126,127). Bei BÖRNER et al. (12) nimmt die Malignitätsrate des "kalten" Knotens von 6 % bei 35 - 44-Jährigen über 11 % bei 45 - 64-Jährigen bis auf 25 % bei über 64-Jährigen zu. Sie beträgt im Patientengut von JUNGINGER et al. (78) 3 % im dritten Dezennium und 30 bzw. 44 % in höheren Lebensaltern.

Anzahl der Strumaknoten: Viele Autoren erhalten in ihren Ergebnissen eine höhere Malignitätsrate des Solitärknotens der Schilddrüse als bei einer multinodösen Struma; diese Relation ist unabhängig vom szintigraphischen Speicherverhalten der Knoten. Tab. 6 zeigt einige Literaturangaben.

Tab. 6: Die Malignitätsrate des solitären Schilddrüsenknotens im Vergleich zur multinodösen Struma

Autor	Land	Jahr	solitär	multinodös
COLE et al. (17)	USA	1949	24 %	11 %
COPE et al. (18)	USA	1949	19 %	10 %
CRILE (zit.n. 37)	USA	1950	24,5 %	3,4 %
ATTIE (4)	USA	1960	12,5 %	4,7 %
TELLEM et al. (160)	USA	1961	18 %	7 %
BALL u. DIETHEIM (zit.n. 37)	D	1964	19,3 %	3,4 %
SILVERBERG et al. (zit.n. 133)	USA	1966	10,5 %	2,5 %
SCHACHT und MANNFELD (141)	D	1970	24,2 %	13,2 %

(Da in der Originalliteratur meist keine absoluten Häufigkeiten angegeben sind, kann die Zuverlässigkeit nicht überprüft werden.)

Solitärknoten bei Patienten unter 20 Jahren und über 60 Jahren sind zwei- bis dreimal häufiger maligne als bei den übrigen Altersstufen (11).
Die besondere Problematik in der Diagnostik des Solitärknotens der Schilddrüse wird durch eine Übersicht von SACHDEVA et al. (138) verdeutlicht. 12,3 % bis 50 % der nach dem Tastbefund als solitär bezeichneten Knoten erwiesen sich pathologisch-anatomisch als multipel; bei GROESBECK (55) war dies in 32,7 %, bei REISERT (133) sogar in 52 % der Fall.

Geographische Verteilung: Eine erhöhte Malignitätsrate des "kalten" Knotens im Strumaendemiegebiet wird immer wieder diskutiert. Nach CORREA und RAMASLINGASWANI (zit.n. 67) ist

allerdings das Risiko nicht erhöht; dafür sprechen auch die Zahlen aus unserem Endemiegebiet (12).

3.5 Treffsicherheit der Aspirationspunktion in der Malignomdiagnostik

Voraussetzung für eine aussagekräftige cytologische Diagnose ist die Gewinnung von verwertbarem Material. Die Angaben für cytologisch nicht auswertbares Punktionsmaterial zeigt Tab. 7.

Zur Beurteilung der Treffsicherheit der Aspirationspunktion werden allgemein die Begriffe "Spezifität" und "Sensitivität" (= Sensibilität) herangezogen (siehe 9, statistischer Anhang). Als Referenzdiagnose dient das Ergebnis des histologischen Befundes. Nur auf diese Weise ist es möglich, die unterschiedlichen Angaben in der Literatur zur Treffsicherheit miteinander zu vergleichen.

In Tab. 8 sind für eine Reihe von Autoren deren Ergebnisse in der beschriebenen Weise umgerechnet worden.

Man findet eine relativ gute Übereinstimmung der Werte für die Sensitivität zwischen 90 und 95 %, für die Spezifität bei 90 %. Die meisten Angaben dürften allerdings wegen der geringen Fallzahl sehr unsicher sein.

Zu den cytologisch positiven Punktionsergebnissen zählten folgende Ausdrucke der Autoren: Cyt. III, Cyt IV, Cyt V, "unklar", "Atypien", "Malignomverdacht", "follikuläre Neoplasie", "Malignom".

Tab. 7: Anteil der cytologisch nicht auswertbaren Punktionen an der gesamten Zahl der Punktionen

Autor	Land	Jahr	Punktionen	nicht auswertbar	95 % - VB
EINHORN und FRANZEN (35)	S	1962	449	2,0 %	1 - 4 %
SÖDERSTRÖM (155)	S	1966	233	12,9 %	12 - 18 %
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	252	15,5 %	11 - 20 %
KIRSTAEDTER et al. (82)	D	1970	1 376	15,3 %	13 - 18 %
ENGEL (37)	D	1972	913	12,9 %	11 - 15 %
HAUPTMANN et al. (61)	YU	1972	9 577	14,6 %	13 - 16 %
JUNGINGER et al. (78)	D	1972	345	4,7 %	3 - 7 %
WILDMEISTER et al. (175)	D	1972	755	8,6 %	7 - 11 %
ZIEGLER et al. (168)	D	1972	365	2,7 %	1 - 5 %
WOENCKHAUS und KLEMM (179)	D	1973	337	5,0 %	3 - 8 %
WOHLENBERG und PFANNENSTIEL (180)	D	1973	432	7,9 %	6 - 11 %
CROCKFORD und BAIN (19)	CDN	1974	104	13,6 %	8 - 22 %
SCHWARZ et al. (146)	D	1974	1 500	7,0 %	6 - 9 %
FROHWEIN (46)	D	1975	889	17,5 %	15 - 20 %
DROESE und KEMPKEN (31)	D	1976	879	7,4 %	6 - 9 %
HORSTER und WILDMEISTER (74)	D	1976	4 015	7,5 %	6 - 9 %
WEISS et al. (173)	D	1976	314	10,8 %	7 - 15 %
ZABEL-LANGHENNIG und ENDERT (184)	DDR	1977	250	12,4 %	9 - 17 %
KEMPKEN et al. (79)	D	1978	548	4,7 %	3 - 7 %

Man findet eine relativ gute Übereinstimmung des Anteils nicht auswertbarer Punktionen bei etwa 7 - 15 %.

Tab. 8: Sensitivität und Spezifität der Aspirationspunktion in der Malignomdiagnostik

Autor	Land	Jahr	Zahl der Malignome	Sensitivität	Spezifität
EINHORN und FRANZEN (35)	S	1962	52	92,3 %	95,2 %
GALVAN (47)*1	A	1970	31	90,3 %	92,9 %
KIRSTAEDTER et al. (82)	D	1970	31	93,5 %	85,7 %
ENGEL (37)	D	1972	28	92,9 %	85,0 %
JUNGINGER et al. (78)	D	1972	15	93,3 %	83,6 %
JUNGINGER et al. (77)	D	1972	20	95,0 %	89,0 %
WILDMEISTER et al. (175)	D	1972	40	90,0 %	91,7 %
ZIEGLER et al. (168)	D	1972	15	33,3 %	91,6 %
FINSTERER et al. (39)	D	1973	58	93,1 %	96,3 %
GALVAN und POHL (49)	A	1973	82	93,9 %	91,2 %
SMEJKAL (151)	CS	1973	95	96,8 %	92,9 %
RABENHORST (129)	D	1974	16	93,8 %	96,2 %
SMEJKAL et al. (152)	CS	1975	120	97,5 %	89,3 %
DROESE u. KEMPKEN (31)	D	1976	26	92,3 %	81,6 %
GALVAN et al. (51)*1	A	1976	128	93,8 %	86,6 %
LÖHRS (94)	D	1976	48	93,8 %	89,2 %
KRISCH et al. (86)*2A	A	1977	17	64,7 %	90,4 %
KRISCH et al. (86) B		1977	15	100,0 %	90,4 %
WILDMEISTER (174)	D	1977	169	97,0 %	87,6 %
GEORGII (52)	D	1977	153	74,4 %	95,8 %
DROESE (28)	D	1977	45	67,4 %	93,3 %
KEMPKEN et al. (79)	D	1978	24	87,5 %	87,5 %

*1: GALVAN verwendet in seinen cytologischen und histologischen Statistiken die Sondergruppe "HÜRTHLE-Zellen" ohne klare Einstufung zu positiv oder negativ bzw. gutartig oder bösartig; deshalb wurde diese Rubrik weggelassen und die statistischen Berechnungen auf die etwas kleinere Ausgangszahl bezogen.

*2: KRISCH stellt dem "normalen" Vergleich von Cytologie und Histologie (A) eine zweite Serie gegenüber, bei der das cytologische Material erst durch eine postoperative Punktion gewonnen wurde (B).

4. CYTOLOGISCHES BILD DER SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

4.1 Cytologisches Bild bei gutartigen Veränderungen

Cytologisch findet man bei regressiv veränderten Knotenstrumen "degenerierte" Follikelepithelien (32). Des weiteren sind reichlich Gerüstzellen als reife Fibrocyten, meist auch als Fibroblasten, dazu Histiocyten und unterschiedlich zahlreiche Makrophagen vorhanden (80). Krüppelhafte Pseudofollikel mit deutlicher Kernarmut und oft gänzlich fehlenden Kernen sind bei regressiven Veränderungen des Schilddrüsengewebes häufiger anzutreffen (46,96,155). Kolloid kann diffus oder feinfleckig verteilt beobachtet werden (97).

Cytologisch werden Cysten durch folgende Strukturen charakterisiert: Es sind zahlreiche Makrophagen vorhanden, das sind große, manchmal riesige Zellen mit schaumigem Cytoplasma (20,124). Sie enthalten in nach MAY-GRÜNWALD-GIEMSA gefärbten Ausstrichen tiefblaue Einlagerungen, die aus Pigment, eingedicktem Kolloid und Zellresten bestehen können (174). Der Kern ist zumeist exzentrisch gelegen und klein, oft pyknotisch (20), oder durch intensive Speicherung nicht mehr zu erkennen (173). Häufig ist auch der Nachweis von Zelldetritus, Kolloid oder Hyalin, dagegen ist echte Zellphagocytose selten (20).
In Schokoladencysten sind neben nekrobiotisch veränderten Bestandteilen des peripheren Blutes Thyreophagen vorhanden, die fast vollständig mit blauschwarzem Hämosiderinpigment ausgefüllt sind und oft in großen Verbänden zusammenliegen (20). Der Befund sollte durch die Anwesenheit dieser Bilder gesichert sein, da ein ähnliches cytologisches Ergebnis von cystischen papillären Carcinomen erhalten werden kann (155).

Branchiogene Cysten enthalten degenerativ veränderte, desquamierte, oft kernlose und gefaltete Plattenepithelien (89).

Die cytologische Identifizierung von Adenomen gelingt LÖWHAGEN (96) durch zellreiches Aspirat mit wenig oder überhaupt keinem Kolloid, sowie gewöhnlich einschichtigen Zellhaufen oder gut erhaltenen follikulären Strukturen von regelrechter Größe. Einzelne Zellen und nackte Kerne findet man ebenso im Ausstrich. Die Kerne sind gleichgroß, locker, rund oder leicht oval. Das Kernchromatin ist gleichmäßig verteilt und die Nukleolen kaum sichtbar.
Das Zellbild ist bei allen Adenomen ähnlich dem beschriebenen, außer beim oxyphilen (HÜRTHLE-Zell-) Adenom. Bei ihm erhält man große Zellen mit hyperchromatischen, anisokaryotischen Kernen und z.T. vergrößerten Nukleoli. Das Cytoplasma ist auf Grund von hyperplastischen, abnormen Mitochondrien oxyphil (90,96). Wegen verstärkter Zellproliferation ist die Mitoserate erhöht. Das Zellbild ist pleomorph, und die Follikel sind in solide trabekuläre oder kleinalveoläre Strukturen übergegangen. Sie dürfen keine Gefäßeinbrüche aufweisen, erscheinen aber im Zellbild carcinomverdächtig (52).

Cytologisch findet man bei der akuten spezifischen Thyreoiditis für die Grunderkrankung typische Bilder, bei der akuten unspezifischen Form dagegen zahlreiche Granulocyten, Phagocyten und auch Mikroorganismen neben stark geschädigten Thyreocyten (61) mit auffallend grobscholligem Chromatingerüst (174).

Die chronische Thyreoiditis vom Typ DE QUERVAIN bietet ein Bild mit regressiv veränderten Thyreocyten, deren Kerne ein vergröbertes Chromatingerüst enthalten (174). Die meisten besitzen dunkle Granulationen im Cytoplasma, zumindest in der Anfangsphase der Krankheit. Des weiteren findet man eine mäßige Zahl von Lymphocyten, Granulocyten, Plasmazellen und Makrophagen. Vielkernige Riesenzellen sind ebenso wie Epitheloidzellen ziemlich charakteristisch (30,61,96,124,155, 173,178).

Bei der ebenfalls chronischen Thyreoiditis lymphomatosa HASHIMOTO findet man überwiegend Zellen der lymphatischen

Reihe mit Lymphocyten, Lymphoblasten, Plasmazellen und Retikulumzellen mit auffallend großen, blaßblauen Nukleolen. Häufig kommen nackte Thyreocytenkerne vor. Sehr charakteristisch sind auch kleine, kreisförmige Gebilde (lymphoglandular bodies) und Anhäufungen von lymphocytoiden Kernen. Gelegentlich findet man Epitheloidzellen. Die Ausstriche können denen von Lymphknoten ähneln. Die relativ seltenen Thyreocyten sind meist polymorph oder in Onkocyten umgewandelt (61, 96,155,171).

Bei der Struma RIEDEL wird meist nur spärlich Material gewonnen, das durch das vermehrte Auftreten von Fibrocyten und Fibroblasten charakterisiert ist (96,124,173,178).

Die chronisch-atrophische Thyreoiditis als Endzustand verschiedener Entzündungsformen weist nur noch vereinzelt Entzündungszellen, vor allem Lymphocyten und Plasmazellen, auf (63).

4.2 Cytologische Funktionsdiagnostik

Die Aspirationspunktion mit nachfolgender cytologischer Auswertung erlaubt, wenn auch nur in begrenztem Umfang, Aussagen bezüglich der Schilddrüsenfunktion. Allerdings kommen entsprechende Zellveränderungen nicht obligat vor. HAUPTMANN et al. (60) konnten trotzdem 72 % der Hyperthyreosen und 55 % der Hypothyreosen cytologisch bestätigen. Eine ausreichende Materialgewinnung ist bei Hyperthyreosen wegen der hohen Durchblutung schwieriger als bei anderen Schilddrüsenerkrankungen (19).

Die Ausstriche von hyperthyreoten Schilddrüsen weisen einen Zellreichtum mit einer deutlichen Anisokaryose, aber regelmäßig geformten Kernen auf (30). Man gewinnt wenig oder gar kein Kolloid. Das Chromatingerüst ist aufgelockert, das Cytoplasma vakuolisiert und durch Ribosomen basophil. Oft treten paravakuoläre Granulationen auf (155), die mitunter bandförmig angeordnet sind (86). Die Granula von aktiven und

hyperaktiven Thyreocyten färben sich mit PAS besser als normale Schilddrüsenepithelien an; ebenso kommt das Cytoplasma mit der Methylgrün-Pyronin-Methode besser zur Darstellung (61). SMEJKAL (151) gibt eine Vermehrung der Nukleolen auf das durchschnittlich Zweifache an.
Bezüglich der Prognose bedeutet nach SAMPAT und SIRSAT sowie nach NILSON (zit.n. 72) das Fehlen von lymphocytären Infiltraten eine erhöhte Anfälligkeit für Rezidive.

Die hypoaktiven Thyreocyten weisen eine ausgeprägte Anisonukleose mit großen Kernen und fehlendem oder schwach rosa gefärbtem Cytoplasma auf (60,173). Infolge der maximalen thyreotropen Stimulierung findet man große oder riesige Follikelzellen (30).

4.3 Cytologisches Bild bei bösartigen Veränderungen

Cytologisch findet man bei Malignomen recht häufig starken Zellreichtum von polymorphen, unterschiedlich anfärbbaren Zellen (175,178) bei nahezu vollständigem Fehlen von Kolloid (124,178,179). Je nach Tumorart können die Kerne dicht beieinander liegen, man spricht dann von einem "nuclear crowding" (20), sie können sogenannte "nuclear packets" bilden (171). Es fällt eine ausgesprochene Kernpolymorphie bei den ungleich großen Kernen auf (20,171,178,179). Sie sind im allgemeinen größer als die bei normalen Thyreocyten (20,171) und weisen manchmal Kernknospungen, abgeschnürte Kerne und vermehrt, teils atypische, Mitosen auf (171,175). Die Kerne sind hyper- oder hypochromatisch mit scholligen Chromozentren (174) und sind stark basophil (175). Die Kernmembran kann verdichtet sein (174). Die einzeln oder multipel vorhandenen Nukleolen (175) sind groß und färben sich ungleichmäßig an (151,171,179). Sie können im gleichen Kern ungleiche Größe und Form aufweisen (152). Die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten des Kerns verschoben (171,178,179). Das Cytoplasma ist unscharf begrenzt oder zerfließend vakuo-

lisiert, stark basophil (175) und kann nur wenige Zellorganellen aufweisen (174). Kernkannibalismus, Autophagocytose oder Symplasmenbildung werden beobachtet (20,175).

4.4 Cytologische Tumortypbestimmung

Im Gegensatz zur cytomorphologischen Differentialdiagnose zwischen follikulärem Adenom und follikulärem Carcinom (siehe 5.8.4, S. 60) ist eine eindeutige Erkennung und Einordnung der anderen Tumortypen möglich. Bei FINSTERER et al. (39) gelingt dies in 80 %, bei JUNGINGER et al. (76) in 87 % und bei DROESE (28) in 88 % der Fälle. Die Kriterien beruhen auf Zellgröße und -form, sowie auf charakteristischen Zellverbänden (39).

Die Punktate papillärer Carcinome enthalten Zellaggregate, die die papilläre Tumorstruktur wiedergeben (30). Die Zellen sind vorwiegend zylindrisch (3) und haben scharfe Cytoplasmagrenzen (30,32). Die Kerne sind rund oder oval und weisen indirekte Kerneinschlüsse und intranukleare cytoplasmatische Einschlüsse auf (32,98,112). Diese besitzen ein größeres diagnostisches Gewicht als die sogenannte Milchglasstruktur, die nur in alkoholfixierten Präparaten erkennbar ist (28,30).

Die cytologischen Kriterien beim C-Zell-Carcinom sind meist nicht sehr auffällig. Die Ausstriche enthalten ziemlich gleichförmige, runde bis ovale Zellen mit großem Cytoplasmaanteil (93,112). Dieses ist häufig eosinophil granuliert (93) und unscharf begrenzt (98). Die Kerne sind rund bis länglich mit geringen Größenschwankungen und können einen einzelnen prominenten Nukleolus enthalten; die Chromatinstruktur ist ziemlich grob (93). Mit Kongorot kann das für diese Tumorform typische Amyloid nachgewiesen werden (32,81).

Am leichtesten können die anaplastischen Carcinome diagnostiziert werden. Die mitunter mehrkernigen Tumorzellen liegen disseminiert, das Cytoplasma ist unscharf begrenzt. Die Kerne

sind polymorph, hyperchromatisch und weisen ein vergröbertes Chromatingerüst auf (112). Häufig sind unregelmäßig vergrößerte Nukleolen, zahlreiche atypische Mitosen (32) und starke nekrobiotische Veränderungen (3).
Die Diagnose eines Plattenepithel-Carcinoms gelingt durch den Nachweis atypischer Plattenepithelzellen (32), die von Sarkomen und besonderen Tumoren durch die für sie typischen Zellelemente.

5. DAS SCHILDDRÜSENMALIGNOM

5.1 Klassifizierung des Schilddrüsenmalignoms

Die folgende Aufstellung gibt die Klassifizierung des Schilddrüsenmalignoms nach der WHO-Einteilung aus dem Jahre 1974 (63,64,90) wieder:

Maligne epitheliale Tumoren

- Follikuläre Carcinome
  - a) trabekulär (unausgereift)
  - b) follikelbildend (organoid)
  - c) Sonderformen (oxyphil oder hellzellig)
- Papilläre Carcinome
  - a) ausschließlich papillär
  - b) gemischt papillär-follikulär
  - c) Sonderform: okkult-sklerosierend
- Plattenepithelcarcinom
- Undifferenziertes (Anaplastisches) Carcinom
  - a) Spindelzelltyp
  - b) Riesenzelltyp
  - c) Kleinzelliger Typ
- C-Zell-Carcinom

Maligne Nicht-epitheliale Tumoren

- Fibrosarkom
- Andere

Besondere Tumoren

- Carcinosarkom
- Malignes Hämangioendotheliom
- Malignes Lymphom
- Malignes Teratom

Sekundäre (metastatische) Tumoren

Unklassifizierbare Tumoren

5.2 Ätiologie des Schilddrüsenmalignoms

Das Malignom der Schilddrüse ist eine eigenständige Erkrankung; die Struma oder der Knotenkropf scheinen kein Vorstadium zu sein (133).
Die Ätiologie des Schilddrüsenmalignoms ist unbekannt. Es werden folgende Faktoren ursächlich diskutiert:

- Genetische Faktoren
- Hormonale Faktoren
- Ionisierende Strahlen
- Strumitis lymphomatosa HASHIMOTO
- Morbus BASEDOW
- Cancerogene Substanzen

Genetische Faktoren: Neben dem sporadisch auftretenden C-Zell-Carcinom gibt es eine Variante, die einem dominant autosomalen Erbgang folgt. Dies ist bei 10 - 20 % der C-Zell-Carcinome der Fall.

Die Disposition zum C-Zell-Carcinom wird dominant autosomal mit wechselnder Penetranz nach einem Zweiphasen-Mutationsmechanismus vererbt (163).

Hormonale Faktoren: Es gibt Hinweise, daß TSH eine wichtige Rolle in der Induktion und Fortentwicklung von Schilddrüsentumoren hat (52). Bei Menschen mit angeborenen Defekten in der Schilddrüsenhormonsynthese, die in den ersten zwei oder drei Lebensjahrzehnten nicht diagnostiziert und behandelt wurden, entwickelten sich in mehreren Fällen durch die erhöhte TSH-Stimulation maligne Schilddrüsentumoren (21).

Hohe TSH-Spiegel erhält man auch bei einer Jodmangeldiät, nach einer Radiojodtherapie und unter einer thyreostatischen Therapie. PURVES et al. (zit.n. 143) konnten 1951 durch Methylthiouracil maligne Schilddrüsenveränderungen beim Tier erzeugen. GRAB und SELLERS et al. (zit.n. 143) bestätigten diese Befunde. Auch bei Gabe von Propylthiouracil sollen vermehrt Schilddrüsenmalignome auftreten (zit.n. 143). Diese Ergebnisse am Tier sind am Menschen nicht nachvollzogen, zumal z.B. die Morbiditätsrate in der Schweiz nach Einführung der Jodsalzprophylaxe nicht abgesunken ist (94,162). Auch LUNDSGAARD-HANSEN (99) fand bei 440 mit Thiouracil behandelten Patienten kein erhöhtes Malignomrisiko.
Nach Strumektomien liegt bei inkonsequent oder gar nicht durchgeführter Substitution und Rezidivprophylaxe mit Schilddrüsenhormonen der TSH-Spiegel bei einem großen Teil der Patienten hoch (68). Tab. 9 zeigt, wie häufig bei Malignompatienten der Operation bereits eine oder mehrere Strumaresektionen ohne Malignitätsnachweis vorausgegangen waren.

Bei LÖHRS (94) hatten 63 % der Patienten ohne anschließende TSH-supprimierende Therapie gegenüber 45 % in der Gesamtserie ein follikuläres Schilddrüsencarcinom. Auch bei NIEVERGELT et al. (116) fiel bei malignen Rezidivstrumen ein erhöhter Anteil der differenzierten Carcinomformen auf.

Tab. 9: Anteil der zumindest einmal voroperierten Patienten an der Gesamtzahl der Malignompatienten

Autor	Land	Jahr	Anzahl der Malignome	Anteil Vorop.
PABST et al. (zit.n. 141)	D	1961	keine Angabe	73 %
FRIDRICH (45)	CH	1966	50	20 %
HEINZE u. PICHLMAIER (67)	D	1972	keine Angabe	33 %
HEINZE u. SCRIBA (68)	D	1976	305	25,6 %
LÖHRS (94)	D	1976	167	19 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	19 %

Ionisierende Strahlen: Nach Bestrahlung des Kopfes, des Halses oder der oberen Thoraxregion in der Kindheit wegen Thymusvergrößerung, cervicaler Lymphknotentuberkulose, HODGKINscher Krankheit, Tonsillitis usw. treten gehäuft Schilddrüsenmalignome auf (58,92,130,134). Es ist wahrscheinlich, daß die Bestrahlung auf zwei verschiedenen Wegen zur Entartung führt:

- Die Radiatio führt zu Chromosomenschäden, und diese ermöglichen die Entartung (21,103).
- Bestrahlungsfolge ist ein verminderter Zellstoffwechsel. Dies führt zu einer verkürzten Lebensdauer der Schilddrüsenzelle und damit zu einer verminderten Hormonsynthese und -sekretion; dies hat einen erhöhten TSH-Spiegel mit all seinen Konsequenzen zur Folge (21).

Tab. 10 zeigt einige Literaturangaben zur Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms nach Bestrahlung der Schilddrüsenregion in der Kindheit. In diesem Alter liegt das Risiko der Entartung um den Faktor 100 höher (67). Das durchschnittliche Intervall zwischen Bestrahlung und Entdeckung des Schilddrüsenmalignoms betrug 8,6 Jahre.
Beim Erwachsenen ist ein Zusammenhang nicht bewiesen.
Die Bestrahlung kann auch durch 131-Jod erfolgen. Nach älteren Untersuchungen von LINDSAY et al. (zit.n. 149) und BAKER (5) soll 131-Jod bösartige Schilddrüsenerkrankungen induzieren.
BURKE und DONIACH (zit.n. 67) und DOBYNS et al. (25) konnten dagegen beim Menschen in bezug auf die Schilddrüse kein erhöhtes Malignomrisiko nachweisen. Das gleiche Ergebnis liefert eine Sammelstatistik, die 19 000 Personen nach der Anwendung einer Radiojodtherapie berücksichtigt (zit.n. 10).

Tab. 10: Anteil der Patienten mit Vorbestrahlung im Kindesalter an der Gesamtzahl der Malignompatienten

Autor	Land	Jahr	Anzahl d. Malignome	davon bestrahlt
DUFFY u. FITZGERALD (zit.n. 92)	USA	1950	28	35,7 %
CLARK (15)	USA	1955	15	100,0 %
FETTERMANN (zit.n. 92)	USA	1956	10	80,0 %
MAJARAKIS et al. (zit.n. 92)	USA	1956	15	66,6 %
WILSON et al. (zit.n. 92)	USA	1958	37	43,2 %
ROONEY u. POWELL (134)	USA	1959	10	70,0 %
WINSHIP u. ROSVOLL (177)	USA	1961	602	47,5 %
NISHIYAMA et al. (117)	USA	1962	36	47,2 %
ROSE et al. (zit.n. 92)	USA	1963	216	32,4 %

Strumitis lymphomatosa HASHIMOTO: Maligne Schilddrüsentumoren sollen bei der Strumitis lymphomatosa HASHIMOTO gehäuft auftreten. HEITZ (70) berichtet von Carcinomen in 3 % und malignen Lymphomen in 2 % der Fälle.
Allerdings ist nach WOOLNER et al. (182) bei gemeinsamem Auftreten von malignem Lymphom der Schilddrüse und HASHIMOTO-Thyreoiditis ein Problem der Einteilung gegeben, da histologisch die Definitionen für beide Krankheiten erfüllt werden und die Ersterkrankung nicht beurteilt werden kann.

Morbus BASEDOW: MEISSNER und WARREN (zit.n. 94) meinen, daß die parenchymatöse Hyperplasie beim Morbus BASEDOW mit einer Entartungsfrequenz von 1 - 2,5 % ein etwas erhöhtes Malignomrisiko zu bergen scheint.

Cancerogene Substanzen: Gewisse cancerogene Substanzen sollen Schilddrüsenmalignome erzeugen können. Dies scheint beispielsweise für das Aminofluorene zu gelten, das neben anderen Tumoren (Blase, Haut, Mamma, Lunge) auch Schilddrüsenneoplasmen induzieren kann (168).

5.3 Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms

Das Schilddrüsenmalignom gehört zu den seltenen bösartigen Erkrankungen. Die Inzidenz lag 1974 zwischen 18 und 30 pro

1 Mio Einwohner (132), die Mortalität bei 4 pro 1 Mio Einwohner (132). Das Schilddrüsenmalignom steht in der Bundesrepublik an elfter Stelle der Krebstodesfälle (75); es scheint in den letzten Jahren zuzunehmen (132).

Nach LIETZ (90) machen die bösartigen Schilddrüsentumoren etwa 0,5 % aller malignen Erkrankungen aus, DESAIVE (22) berichtet von einer relativen Frequenz für Mitteleuropa von 1,09 %. Das Krebsforschungsinstitut in Lüttich zählte in 30 Jahren unter 13 261 bösartigen Tumoren 126 maligne Strumen, dies entspricht 0,95 % (22). Bei REINWEIN (132) finden sich für 1974 Zahlen zwischen 0,49 und 0,87 %.

Unter 14 213 strahlentherapeutisch behandelten Patienten fanden HEINZE und PICHLMAIER (67) in 2 % Schilddrüsenmalignome und unter 2 021 zur Radiojoddiagnostik überwiesenen Patienten in 1,4 %.
MOCK (110) errechnete einen Prozentsatz von 0,8 % Malignomen bei unserem Würzburger Schilddrüsenpatientengut von 5 952 Ambulanzpatienten.
Der Anteil der Schilddrüsenmalignome an den Einsendungen der Pathologischen Institute beträgt nach GEORGII (52) 1,03 Promille, nach HEITZ et al. (zit.n. 52) 0,86 Promille und nach NERACHER und HEDINGER (115) 0,98 Promille.
Die Häufigkeit der malignen Strumen im Schilddrüsenoperationsgut zeigt Tab. 11. Die Häufigkeiten schwanken je nach Präselektion des Patientenguts.

Tab. 11: Anteil der malignen Strumen im Schilddrüsenoperationsgut

Autor	Land	Jahr	Operationen	Anteil Malignome	95 % - VB
THALMANN (162)	CH	1954	10 280	5,9 %	5 - 8 %
DESAIVE (22)	B	1957	4 260	3,0 %	2 - 4 %
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	582	6,4 %	5 - 9 %
PÖRTENER u. UNGEHEUER (126)	D	1967	576	4,9 %	3 - 7 %
KOUTRAS et al. (zit.n. 105)	GR	1968	keine Angabe	13,0 %	-
JUNGINGER et al. (76)	D	1973	"	9,3 %	-
SANFELIPPO et al. (zit.n. 105)	USA	1973	"	15,0 %	-
SACHDEVA et al. (138)	IND	1974	290	5,0 %	3 - 8 %

Fortsetzung Tab. 11

Autor	Land	Jahr	Operationen	Anteil Malignome	95 % - VB
HEITZ (70)	CH	1975	13 280	4,5 %	3 - 6 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	2 312	8,3 %	7 - 10 %
KRISCH et al. (85)	A	1977	4 519	6,9 %	6 - 9 %
TSCHAHARGANE et al. (165)	D	1977	280	6,4 %	4 - 10 %

Viele Schilddrüsenmalignome werden erst bei der Sektion als Zufallsbefund entdeckt, ohne daß der Patient je an einer malignen Struma klinisch erkrankt war. Bei 934 Sektionen unverdächtiger Schilddrüsen fand die MAYO-Klinik 17 Malignome; dies entspricht 1,8 % (22).
SAMPSON et al. (139) zitieren nach verschiedenen Angaben Häufigkeiten zwischen 1 und 6 %; eine Serie berichtet sogar von 28 % okkulten Malignomen (n = 111) in klinisch unverdächtigen Schilddrüsen (n = 391).

5.4 Tumortypen des Schilddrüsenmalignoms

Follikuläres Carcinom: Das follikuläre Carcinom der Schilddrüse ist makroskopisch grau und weist gelegentlich sehr reichliches Faserstroma und damit feste Konsistenz auf (57). Es nimmt langsam an Größe zu. Häufig besteht die Struma mehr als 10 Jahre. Oft vergrößert sich der Knoten plötzlich auf Grund regressiver Vorgänge durch Blutung innerhalb des Tumors (96). Follikuläre Carcinome sind durch das Auftreten von Follikeln gekennzeichnet (63). Kolloidbildende organoide follikuläre Carcinome können so hochdifferenziert sein, daß sie von normalem Schilddrüsengewebe kaum zu unterscheiden sind (63,90). Man hat früher deshalb von metastasierenden Adenomen (COHNHEIM 1876) gesprochen (16). Follikuläre Carcinome können auch in rein trabekulären Strukturmustern wachsen und wurden früher "wuchernde Struma LANGHANS" genannt (88). Die hellzelligen bzw. hypernephroiden sowie die aus den oxyphilen HÜRTHLE-Zellen (Onkocyten) aufgebauten Carcinome gelten als Spielart des follikulären Carcinoms (94).

Die follikulären Carcinome metastasieren hauptsächlich hämatogen in Wirbelsäule, Schädel und Lunge; bei GEORGII (52) zeigen sie allerdings fast ebenso häufig Lymphknotenmetastasen.

Papilläres Carcinom: Es wurde früher "malignes Papillom WEGELIN" genannt (70). Definitionsgemäß muß auch nur bei geringsten Anteilen papillärer Strukturen in follikulären Formationen der Tumor dieser Gruppe zugerechnet werden (64). Das papilläre Carcinom ist ein häufig multizentrisch in einer sonst gesunden Schilddrüse entstandener Tumor unterschiedlicher Größe (43,90). Oft mißt der Carcinomknoten 2 - 4 cm im Durchmesser (70). Manchmal ist er aber auch recht klein und enthält das sklerosierende, nicht abgekapselte, okkulte papilläre Carcinom (GRAHAM-Tumor, 32,63).

Die papillären Carcinome enthalten oft auch Follikel. Zu 40 % weisen sie konzentrisch geschichtete Kalkkörper, die Psammonkörper, auf (57,70). Häufig findet man cystische Umwandlungen. Das gefäßhaltige Papillenstroma wird von einem einschichtigen Zylinderepithel bedeckt, dessen Kerne die sogenannte "Milchglasstruktur" zeigen können (91). Sie sind häufig dachziegelartig übereinandergeschichtet (57,63). Viele papilläre Carcinome enthalten vakuolenähnliche Kerngebilde, die sogenannten "Vogelaugen" (151); das sind aus Cytoplasma bestehende Kerneinschlüsse. Die papillären Carcinome gehen häufig mit einer Lymphocyteninfiltration einher (zit.n. 71).
Sie metastasieren bevorzugt in die regionären Lymphknoten, aber auch in Knochen, Gehirn und Lunge (57). Bei LÖHRS et al. (95) zeigen sie sogar etwas häufiger Fernmetastasen als follikuläre Carcinome.
Unabhängig vom Alter sinkt die Mortalität mit steigender Anzahl der Lymphknotenmetastasen. Deshalb scheint die hämatogene Metastasenbildung die entscheidende Ursache der Mortalität (52) zu sein.

Plattenepithelcarcinom: Es wird auch Pflasterzellcarcinom genannt und spielt in der Schilddrüse wegen der großen Seltenheit praktisch keine Rolle. Für die Diagnose ist das ausschließliche Vorhandensein von Pflasterepithel mit Zellularbrücken und eventueller Verhornung erforderlich (70). Es soll durch Umwandlung eines organoiden Schilddrüsencarcinoms entstehen und stellt demnach eine Tumormetaplasie dar. Rückgriffe auf heterotope Plattenepithelinseln oder auf follikuläre gutartige Plattenepithelmetaplasien seien nicht notwendig (7). Es müssen Tumoren der Umgebung, die in die Schilddrüse eingebrochen sind, sowie Metastasen ausgeschlossen werden (63).

Undifferenziertes (Anaplastisches) Carcinom: In der Mehrzahl der Fälle können Reste eines follikulären oder papillären Carcinoms nachgewiesen werden (70). Die undifferenzierten Carcinome sind grau, fest und oft gelb-nekrotisch (57). Großzellige undifferenzierte Carcinome vom diffusen Strukturtyp erinnern wie die spindelzelligen stark an Sarkome und enthalten oft Tumorriesenzellen (90). Es kommt gelegentlich zur Ausdifferenzierung von knochen- und knorpelbildenden Anteilen; es entstehen damit Bilder, die an ein Carcinosarkom erinnern. Auch sieht man Pflasterzellmetapla-

sien, die nicht mit dem eigentlichen Plattenepithelcarcinom verwechselt werden dürfen (63). Das kleinzellige undifferenzierte Carcinom ist schwer vom malignen Lymphom abzugrenzen. Bei nochmaliger Durchsicht der 46 E.O.R.T.C.-Fälle (E.O.R.T. C.-Meeting, Groupe Cooperateur des Cancers Thyreoidiens, zit. n. 52) wurde festgestellt, daß 75 % doch maligne Lymphome der Non-HODGKIN-Gruppe waren.
Die undifferenzierten Carcinome brechen früh in Trachea, Vena Jugularis und Arteria Carotis ein; sie metastasieren bevorzugt in die regionären Lymphknoten, die Lunge und den Knochen (57).

Das C-Zell-Carcinom: Das C-Zell-Carcinom wurde erstmals 1951 von HORN (73) als Tumorvariante an Hand von sieben Fällen beschrieben und später als medulläres Schilddrüsencarcinom bezeichnet. Es ist ein epithelialer Tumor, der seinen Ausgangspunkt in den in der Schilddrüse gelegenen C- oder parafollikulären Zellen hat (163). Der Tumor kann vermehrt Calcitonin, sowie weitere Substanzen wie Serotonin, ACTH, Prostaglandine (94), Histaminase, Dopamin, Decarboxylase, CRF und PRF (zit.n. 114) sezernieren.
Es gibt eine sporadische und eine mit einer Penetranz von bis zu 50 % dominant autosomal vererbliche Form. Letztere kann mit Phäochromocytom (SIPPLE's Syndrom, 156,187), Nebenschilddrüsenadenom (187) oder Schleimhautneuromen im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose (MEA, Typ II) einhergehen. Weitere Abweichungen sind CUSHING-Syndrom, Megakolon, marfanoider Habitus, Myopathie und Hautpigmentationen (zit. n. 114).

Die Carcinome bilden breite Zellplatten und -stränge, in die oft, aber nicht obligat, Amyloid eingelagert ist (70). Es wird vermutlich sowohl in den Geschwulstzellen als auch in den begleitenden Stromazellen gebildet (163). Die Epithelstränge können durch die Amyloidmassen weitgehend komprimiert werden (63). Der Tumor imponiert als grauweißer, abgerundeter (57), sehr fester solider Knoten mit unscharfer Randzone und herdförmigen Verkalkungen (90), auch in den Metastasen (187). Man findet trabekuläre, spindelzellige, ja anaplastische Formen, sowie carcinoid- und paragliomartige Strukturen (63).

Das C-Zell-Carcinom metastasiert in die regionalen Lymphknoten, die Lunge, die Leber, die Nebenniere und den Knochen (70).

Fibrosarkom: Sarkome machen etwa 1 % der gesamten Schilddrüsenmalignome aus (zit.n. 70), davon tritt am häufigsten das Fibrosarkom, sehr selten dagegen das Osteosarkom (64) auf.

Das Fibrosarkom ist ein Schilddrüsentumor mit deutlicher Zwischensubstanzbildung aus Kollagen (33). Allerdings sind auch heute noch die Unterscheidungskriterien zwischen spindelzelligen undifferenzierten Carcinomen und Sarkomen der Schilddrüse etwas unsicher (33). Es ist anscheinend eine Eigenschaft der Tumorzellen der Schilddrüse, daß sie nicht nur lichtmikroskopisch, sondern auch elektronenoptisch Übergänge

von der Epithel- zur Stützgewebszelle aufweisen können (33).

Carcinosarkom: Dieser Tumor ist sehr selten, er darf nur bei Vorhandensein von carcinomatösen und sarkomatösen Anteilen in Metastasen diagnostiziert werden (70).

Malignes Hämangioendotheliom: Diese relativ seltene, in Kropfendemiegebieten aber doch recht typische Tumorform (63) ist sehr maligne und zeigt ausgedehnte Blutungen und Nekrosen (70). Erythrocytophagie durch die Tumorzellen ist charakteristisch (63). Diese Geschwulst entsteht häufig in einer schon lange bestehenden Struma und ist auch in den Metastasen hämorrhagisch (33).

Malignes Lymphom: Das maligne Lymphom der Schilddrüse ist selten; in den letzten Jahren scheint es relativ häufiger aufzutreten. Es kann sich aus einer Strumitis lymphomatosa HASHIMOTO entwickeln (90) (siehe 5.2, S. 30), oder die Schilddrüse ist im Rahmen einer Systemerkrankung befallen (63). Bei 9 % aller malignen Lymphome ist die Schilddrüse mitbeteiligt (zit.n. 14).

Malignes Teratom: Das sehr seltene maligne Teratom tritt vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern auf (70). Bis 1964 wurden nur 86 Fälle, davon 82 bei Kindern beschrieben (zit.n. 94).

Metastasen: Die Schilddrüse ist gut durchblutet. Dies mag die nicht seltene Metastasierung in dieses Organ erklären. Am häufigsten siedeln sich das hypernephroide Nierencarcinom, das Mammacarcinom, das maligne Melanom und das Bronchuscarcinom in die Schilddrüse ab (96). Bei Routineautopsien fanden sich in ca. 10 % der Fälle - meist klinisch unerkannt - Metastasen in der Schilddrüse (zit.n. 131).

Patienten mit einem Schilddrüsencarcinom entwickeln häufig zusätzlich Primärmalignome anderer Organe (43, zit.n. 131). Bei FRAZELL und FOOTE jr. (43) wiesen 26 von 393 Patienten mit papillärem Carcinom einen weiteren malignen Tumor auf (= 6,6 %); ein Patient war sogar an drei voneinander unabhängigen Malignomen erkrankt (Schilddrüse, Lippe, Lunge).

5.5 Tumortyp- und geographische Verteilung des Schilddrüsenmalignoms

Die Erkrankungshäufigkeit an einem Schilddrüsenmalignom unterliegt regionalen Schwankungen und wird im Mittel mit 0,01 bis 0,03 Promille angegeben (67,132). Nach FRIDRICH (45) ist eine Struma in Endemiegebieten fünfmal häufiger maligne. Dagegen besteht in Endemiegebieten nach CORREA und RAMASLINGASWANI (zit.n. 67) keine erhöhte Malignomhäufigkeit.

Die Morbidität ist überdurchschnittlich hoch in Island, Hawaii, Kolumbien und Israel (103).
Ein weiterer Faktor, der bei der geographischen Verteilung der einzelnen Tumortypen des Schilddrüsenmalignoms unbedingt berücksichtigt werden muß, ist die Einführung der Jodsalzprophylaxe. Das Endemiegebiet wird hierdurch zum Nichtendemiegebiet.

Im Endemiegebiet dominiert der follikuläre Typ, besonders die rein trabekuläre Form (früher als wuchernde Struma LANGHANS bezeichnet) und der anaplastische Typ (85), während im Nichtendemiegebiet die papillären Carcinome besonders häufig vorkommen (90), so z.B. in den USA (8).
Auch in Deutschland kann man regionale Unterschiede erkennen, denn es liegt ein kontinuierliches Nord-Süd-Gefälle vor. Dies veranschaulicht auch die folgende Tab. 12.

Tab. 12: Häufigkeit des Vorkommens (Mittelwerte aus Literaturangaben) der vier wichtigsten Formen von Schilddrüsenmalignomen im Struma-Endemie- (z.B. München) und Nicht-Endemie-Gebiet (z.B. Hamburg) (zit.n. 10)

Tumorform	Nicht-Endemie-Gebiet	Endemie-Gebiet
Follkuläres Carcinom	25 %	40 %
Papilläres Carcinom	50 %	25 %
C-Zell-Carcinom	10 %	10 %
Undifferenziertes Carcinom	15 %	25 %

In der Literatur findet man - wie bereits erwähnt - sehr unterschiedliche Häufigkeitsangaben für die Verteilung der einzelnen Tumortypen. Die erheblichen Schwankungen sind zumindest teilweise durch die geographische Lage bedingt.

Follikuläres Carcinom: In der Basler Statistik geht der Anteil des follikulären Carcinoms offenbar zurück (70), wohl auf Grund der Jodsalzprophylaxe. Er betrug in den Jahren 1944 - 53 noch 51,2 % aller Schilddrüsenmalignome, in den Jahren von 1963 - 74 dagegen nur mehr 38,7 %. Bei BUBENHOFER und HEDINGER (14) hatte das follikuläre Carcinom in Zürich 1925 - 41 noch einen Anteil von 41,8 % (n = 268 Malignome), in den Jahren 1962 - 73 nur mehr einen solchen von 29,7 % (n = 327 Malignome).
Das follikuläre Carcinom der Schilddrüse kommt, bezogen auf alle Schilddrüsenmalignome, in folgenden Häufigkeiten vor:

Tab. 13: Anteil der follikulären Carcinome an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil foll.Ca.	95 % - VB
THALMANN (162)	CH	1954	697	44,4 %	41 - 48 %
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	885	17,7 %	15 - 20 %
MEYER (106)	GB	1962	113	42,5 %	34 - 52 %
WALTHARD (170)	CH	1963	60	56,7 %	43 - 70 %
HIRABAYASHI und LINDSAY (zit.n. 52)	USA	1966	390	17 %	14 - 21 %
SAXEN et al. (140)	SF	1969	234	20,5 %	16 - 26 %
SCOTT (zit.n. 52)	GB	1970	310	12 %	9 - 16 %
HALNAN (zit.n. 52)	GB	1971	472	9 %	7 - 12 %
LAMBERG (zit.n. 52)	SF	1971	321	26 %	22 - 32 %
FRANSSILA (41)	SF	1973	230	26,1 %	21 - 32 %
RANKE (zit.n. 52)	D	1973	149	14 %	9 - 21 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	43,8 %	40 - 48 %
LIETZ (90)	D	1974	207	23,0 %	17 - 29 %
GERARD-MERCHANT (zit.n. 52)	F	1975	897	37 %	34 - 41 %
JEREB et al. (zit.n. 52)	S	1975	738	19 %	16 - 22 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	29,7 %	25 - 35 %
CADY et al. (zit.n. 52)	USA	1976	964	20 %	18 - 23 %
LÖHRS (94)	D	1976	167	41,3 %	34 - 49 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	40,4 %	34 - 48 %
ATAY et al. (3)	D	1977	125	44,0 %	35 - 53 %
GEORGII (52)	D	1977	309	42 %	36 - 48 %
KRISCH et al. (85)	A	1977	311	46 %	41 - 52 %
LÖHRS et al. (95)	D	1977	284	45 %	40 - 51 %
BÖRNER et al. (10)	D	1978	258	54,7 %	48 - 61 %

Tab. 14: Anteil der papillären Carcinome an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d. Mal.	Anteil pap.Ca.	95 % - VB
FRAZELL u. FOOTE jr. (42)	USA	1949	301	48,5 %	42 - 53 %
THALMANN (162)	CH	1954	697	8,3 %	6 - 10 %
FRAZELL u. FOOTE jr. (43)	USA	1958	725	54,2 %	50 - 58 %
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	885	61,1 %	58 - 64 %
MEYER (106)	GB	1962	113	45,1 %	36 - 54 %
WALTHARD (170)	CH	1963	60	21,7 %	12 - 34 %
HIRABAYASHI u. LINDSAY (zit.n. 52)	USA	1966	390	73 %	68 - 77 %
SAXEN et al. (140)	SF	1969	234	41,0 %	35 - 47 %
SCOTT (zit.n. 52)	GB	1970	310	30 %	25 - 36 %
HALNAN (zit.n. 52)	GB	1971	472	24 %	20 - 28 %
LAMBERG (zit.n. 52)	SF	1971	321	44 %	39 - 49 %
FRANSSILA (41)	SF	1973	230	43,5 %	38 - 50 %
RANKE (zit.n. 52)	D	1973	149	26 %	19 - 34 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	34,1 %	31 - 38 %
LIETZ (90)	D	1974	207	35 %	28 - 42 %
GERARD-MERCHANT (zit.n. 52)	F	1975	897	38 %	35 - 42 %
JEREB et al. (zit.n. 52)	S	1975	738	58 %	53 - 62 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	33,4 %	28 - 39 %
CADY et al. (zit.n. 52)	USA	1976	964	46 %	43 - 49 %
LÖHRS (94)	D	1976	167	22,2 %	16 - 29 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	21,3 %	16 - 28 %
ATAY et al. (3)	D	1977	125	40,8 %	32 - 50 %
GEORGII (52)	D	1977	309	46 %	40 - 52 %
KRISCH et al. (85)	A	1977	311	25 %	21 - 30 %
LÖHRS et al. (95)	D	1977	284	23,9 %	19 - 29 %
BÖRNER et al. (10)	D	1978	258	21,7 %	17 - 27 %

Papilläres Carcinom: Entsprechend hat sich in der Basler Statistik während der oben genannten Zeiträume der Anteil des papillären Carcinoms von 27,0 % auf 41,7 % erhöht. Noch auffälligere Ergebnisse erhalten BUBENHOFER und HEDINGER (14) in Zürich, die bei einem Rückgang der follikulären und anaplastischen Carcinome eine starke Zunahme der papillären Carcinome beobachten. Der Anteil stieg in den oben genannten Zeiträumen (bei gleicher Fallzahl) von 7,8 % auf 33,4 %. Die Autoren führen diese Verschiebung auf die Jodsalzprophylaxe zurück.
Das papilläre Carcinom der Schilddrüse kommt bei den verschiedenen Autoren in den aus Tab. 14 (S. 41) ersichtlichen Häufigkeiten vor.

C-Zell-Carcinome: Die C-Zell-Carcinome treten dagegen weit weniger häufig auf. Die Autoren geben die in Tab. 15 (S. 43) aufgeführten Häufigkeiten an.

Undifferenzierte Carcinome: Differenzierte Schilddrüsencarcinome können später in undifferenzierte (anaplastische) Formen übergehen (zit.n. 52). Deshalb ist wichtig zu wissen, ob in einem Untersuchungsgut nur Erstdiagnosen berücksichtigt wurden.

Bei BUBENHOFER und HEDINGER (14) wiesen die anaplastischen Carcinome von 1925 - 41 noch eine relative Häufigkeit von 36,9 % (268 Malignome) auf, sie ist 1962 - 73 auf 23,8 % (327 Malignome) abgesunken. Andere Autoren berichten über aus Tab. 16 zu ersehende Häufigkeiten (S. 44).

Plattenepithel-Carcinom: Die Häufigkeit des Plattenepithel-Carcinoms wird in Tab. 17 (S. 45) angegeben.

Sarkome: Sarkome der Schilddrüse kommen in der in Tab. 18 (S. 45) aufgeführten Häufigkeit vor.

Malignes Hämangioendotheliom: Das maligne Hämangioendotheliom kommt in den aus Tab. 19 (S. 46) ersichtlichen Häufigkeiten vor.

Malignes Lymphom: Die Häufigkeit des malignen Lymphoms wird in Tab. 20 (S. 46) beschrieben.

Metastasen: Die vorkommenden Häufigkeiten der Metastasen sind Tab. 21 (S. 46) zu entnehmen.

Tab. 15: Anteil der C-Zell-Carcinome an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil C-Zell-Ca.	95 % - VB
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	885	6,5 %	5 - 8 %
HIRABAYASHI u. LINDSAY (zit.n. 52)	USA	1966	390	5 %	3 - 8 %
SAXEN et al. (140)	SF	1969	234	4,3 %	2 - 8 %
SCOTT (zit.n. 52)	GB	1970	310	2 %	1 - 4 %
HALNAN (zit.n. 52)	GB	1971	472	2 %	1 - 4 %
LAMBERG (zit.n. 52)	SF	1971	321	4 %	2 - 7 %
FRANSSILA (41)	SF	1973	230	4,3 %	2 - 7 %
RANKE (zit.n. 52)	D	1973	149	19 %	13 - 26 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	1,3 %	1 - 3 %
LIETZ (90)	D	1974	207	8 %	5 - 13 %
GERARD-MARCHANT (zit.n. 52)	F	1975	897	7 %	5 - 9 %
JEREB et al. (zit.n. 52)	S	1975	738	7 %	5 - 9 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	3,1 %	1 - 6 %
CADY et al. (zit.n. 52)	USA	1976	964	3 %	2 - 4 %
LÖHRS (94)	D	1976	167	3,6 %	1 - 8 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	3,6 %	1 - 7 %
ATAY et al. (3)	D	1977	125	8,8 %	4 - 15 %
GEORGII (52)	D	1977	309	5 %	3 - 8 %
KRISCH et al. (85)	A	1977	311	1 %	0 - 3 %
LÖHRS et al. (95)	D	1977	284	3,2 %	2 - 6 %

Tab. 16: Anteil der undifferenzierten Carcinome an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil undiff.Ca.	95 % - VB
THALMANN (162)	CH	1954	697	16,6 %	14 - 21 %
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	885	14,7 %	13 - 17 %
MEYER (106)	GB	1962	113	12,4 %	7 - 20 %
WALTHARD (170)	CH	1963	60	5,0 %	1 - 14 %
HIRABAYASHI u. LINDSAY (zit.n. 52)	USA	1966	390	5 %	3 - 8 %
SAXEN et al. (140)	SF	1969	234	26,9 %	22 - 33 %
SCOTT (zit.n. 52)	GB	1970	310	43 %	37 - 49 %
HALNAN (zit.n. 52)	GB	1971	472	30 %	26 - 34 %
LAMBERG (zit.n. 52)	SF	1971	321	25 %	20 - 30 %
FRANSSILA (41)	SF	1973	230	25,2 %	20 - 31 %
RANKE (zit.n. 52)	D	1973	149	26 %	19 - 34 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	9,5 %	8 - 12 %
LIETZ (90)	D	1974	207	22 %	16 - 28 %
GERARD-MARCHANT (zit.n. 52)	F	1975	897	17 %	15 - 20 %
JEREB et al. (zit.n. 52)	S	1975	738	16 %	14 - 19 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	23,8 %	19 - 29 %
CADY et al. (zit.n. 52)	USA	1976	964	15 %	13 - 17 %
LÖHRS (94)	D	1976	167	28,7 %	22 - 36 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	27,5 %	22 - 34 %
ATAY et al. (3)	D	1977	125	5,6 %	2 - 11 %
GEORGII (52)	D	1977	309	6 %	4 - 9 %
KRISCH et al. (85)	A	1977	311	27,7 %	23 - 33 %
LÖHRS et al. (95)	D	1977	284	26,1 %	21 - 31 %
BÖRNER et al. (10)	D	1978	258	14,0 %	10 - 19 %

Tab. 17: Anteil des Plattenepithel-Carcinoms (PEC) an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil PEC	95 % - VB
SCOTT (zit.n. 52)	GB	1970	310	4 %	2 - 7 %
HALNAN (zit.n. 52)	GB	1971	472	3 %	2 - 5 %
GERARD-MARCHANT (zit.n. 52)	F	1975	897	0,9 %	0 - 2 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	0,3 %	0 - 2 %
LÖHRS (94)	D	1976	167	1,2 %	0 - 4 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	1 %	0 - 4 %
ATAY et al. (3)	D	1977	125	0,8 %	0 - 4 %
GEORGII (52)	D	1977	309	1 %	0 - 3 %
KRISCH et al. (85)	A	1977	311	0,3 %	0 - 2 %
LÖHRS et al. (95)	D	1977	284	0,7 %	0 - 2 %

Tab. 18: Anteil der Sarkome an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil Sark.	95 % - VB
THALMANN (162)	CH	1954	697	14,6 %	12-18 %
WALTHARD (170)	CH	1963	60	8,3 %	3-18 %
RANKE et al. (zit.n. 70)	D	1973	149	10,8 %	6-17 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	1,6 %	1 - 3 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	0,3 %	0 - 2 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	1 %	0 - 4 %

Tab. 19: Anteil des malignen Hämangioendothelioms (m.H.) an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil m.H.	95 % - VB
THALMANN (162)	CH	1954	697	14 %	12 - 17 %
WALTHARD (170)	CH	1963	60	5,0 %	1 - 14 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	7,5 %	6 - 10 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	4,3 %	2 - 7 %
BUBENHOFER u. HEDINGER (14)	CH	1977	268	7,1 %	4 - 11 %

Tab. 20: Anteil des malignen Lymphoms (m.L.) an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil m.L.	95 % - VB
HEITZ (70)	CH	1974	595	1,8 %	1 - 3 %
LIETZ (90)	D	1974	207	4 %	2 - 8 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	327	0,3 %	0 - 2 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	0,5 %	0 - 3 %

Tab. 21: Anteil der Metastasen in der Schilddrüse an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Anteil Meta.	95 % - VB
RANKE (zit.n. 70)	D	1973	149	5,4 %	2 - 10 %
HEITZ (70)	CH	1974	595	3,8 %	2 - 6 %
LIETZ (90)	D	1974	207	8 %	5 - 13 %
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	334	2,1 %	1 - 4 %
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	193	4,7 %	2 - 9 %

5.6 Altersverteilung des Schilddrüsenmalignoms

Die Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms zeigt eine Zunahme mit steigendem Lebensalter (12,141). Es ist nach BÖRNER et al. (10) über dem 40. Lebensjahr 2,7 mal, nach MOCK (110) 2 mal so häufig wie darunter. Tab. 22 zeigt einige Literaturangaben zum Durchschnittsalter beim Schilddrüsenmalignom.

Tab. 22: Durchschnittsalter beim Schilddrüsenmalignom

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Durchschnittsalter
COLE et al. (17)	USA	1949	54	48 Jahre
THALMANN (162)	CH	1954	697	54,3 Jahre
SURRIDGE und KROGER (159)	USA	1961	57	46,5 Jahre
PETERS (121)	D	1969	26	68,7 Jahre
NERACHER und HEDINGER (115)	CH	1975	324	56,5 Jahre
LÖHRS (94)	D	1976	167	57 Jahre
BÖRNER et al. (10)	D	1978	258	50 Jahre
gewichteter Mittelwert			1 583	54 Jahre

Jedoch ist auch ein recht großer Anteil von jugendlichen Erwachsenen betroffen (30). WINSHIP und ROSVOLL (177) berichteten 1961 von insgesamt 602 Literaturbeschreibungen von Schilddrüsenmalignomen bei Kindern.

Das Erkrankungsalter zeigt eine Abhängigkeit vom Tumortyp. Das follikuläre Carcinom befällt jede Altersstufe, wird aber insgesamt mit dem Alter häufiger (96). Über dem 40. Lebensjahr tritt es nach BÖRNER et al. (10) in 73,7 %, nach GLANZMANN et al. (54) sogar in 91,5 % der Fälle auf.

Tab. 23 vergleicht einige Literaturangaben zum durchschnittlichen Erkrankungsalter beim follikulären Schilddrüsencarcinom.

Tab. 23: Durchschnittsalter beim follikulären Schilddrüsencarcinom

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Durchschnittsalter
FRANSSILA (41)	SF	1973	60	55 Jahre
NERACHER und HEDINGER (115)	CH	1975	97	59 Jahre
LÖHRS (94)	D	1976	69	57 Jahre
BÖRNER et al. (10)	D	1978	141	59 Jahre
gewichteter Mittelwert			367	58 Jahre

Das papilläre Carcinom dominiert bei jüngeren Menschen (90) oder bei Jugendlichen (36). Unter dem 40. Lebensjahr tritt es nach BÖRNER et al. (10) in 41,2 %, nach GLANZMANN et al. (54) in 54 %, nach FRAZELL und FOOTE jr. (43) in 51,4 % und nach WOOLNER et al. (181) in 42,5 % der Fälle auf.

Tab. 24 beinhaltet einige Literaturangaben zum durchschnittlichen Erkrankungsalter beim papillären Schilddrüsencarcinom.

Tab. 24: Durchschnittsalter beim papillären Schilddrüsencarcinom

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Durchschnittsalter
FRAZELL u. FOOTE jr. (42)	USA	1949	139	43 Jahre
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	541	42,1 Jahre
WALTHARD (170)	CH	1963	13	41 Jahre
FRANSSILA (41)	SF	1973	100	49 Jahre
NERACHER und HEDINGER (115)	CH	1975	109	47 Jahre
LÖHRS (94)	D	1976	37	47,5 Jahre
BÖRNER et al. (10)	D	1978	56	42 Jahre
gewichteter Mittelwert			995	44 Jahre

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein C-Zell-Carcinom soll über dem 50. Lebensjahr deutlich zunehmen (36,96). Es kann aber in allen Altersstufen zwischen 10 und 70 Jahren auftreten. Dies belegen NERACHER und HEDINGER (115) mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 47 Jahren bei 10 Fällen und LÖHRS (94) von 40 Jahren bei 6 Fällen.

Das undifferenzierte Carcinom ist eine Erkrankung des höheren Alters. Über dem 40. Lebensjahr tritt es nach BÖRNER et al. (10) in 97,2 %, nach GLANZMANN et al. (54) ebenfalls in 97 % der Fälle auf. Tab. 25 bringt einige Literaturangaben zum durchschnittlichen Erkrankungsalter beim undifferenzierten Schilddrüsencarcinom.

Tab. 25: Durchschnittsalter beim undifferenzierten Schilddrüsencarcinom

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Durchschnittsalter
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	119	56,7 Jahre
HEITZ (70)	CH	1974	57	60 Jahre
NERACHER und HEDINGER (115)	CH	1975	78	64 Jahre
LÖHRS (94)	D	1976	48	66 Jahre
BÖRNER et al. (10)	D	1978	36	61 Jahre
gewichteter Mittelwert			338	61 Jahre

Für das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Schilddrüsen-Sarkom gibt WALTHARD (170) 72 Jahre bei 5 Fällen, THALMANN (162) 59,3 Jahre bei 102 Fällen an.

Für das durchschnittliche Erkrankungsalter beim malignen Hämangioendotheliom der Schilddrüse gibt WALTHARD (170) 74 Jahre bei 3 Fällen, THALMANN (162) 56,4 Jahre bei 100 Fällen und NERACHER und HEDINGER (115) 67 Jahre bei 14 Fällen an.

Für das durchschnittliche Erkrankungsalter beim malignen Lymphom der Schilddrüse geben DINSMORE et al. (23) 57,5 Jahre bei 8 Fällen und SCHWARZE und PAPADIMITRIOU (147) 57,6 Jahre bei 10 Fällen an.

5.7 Geschlechtsverteilung des Schilddrüsenmalignoms

Wie von den Schilddrüsenerkrankungen insgesamt, sind Frauen auch vom Schilddrüsenmalignom häufiger betroffen als Männer (75). Allerdings ist der Geschlechtsquotient niedriger als bei den benignen Strumen, woraus man eine relativ häufigere bösartige Schilddrüsenveränderung bei Männern schließen kann. Tab. 26 bringt einige Literaturangaben zur Geschlechtsverteilung beim Schilddrüsenmalignom.

Tab. 26: Geschlechtsquotient Frauen : Männer beim Schilddrüsenmalignom

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	Quotient
DESAIVE (22)	B	1957	126	1,5
SURRIDGE und KROGER (159)	USA	1961	57	7,1
MEYER (106)	GB	1962	113	3,7
FREYSCHMIDT et al. (44)	D	1967	133	0,8
ENGEL (37)	D	1972	28	4
HEISSEN et al. (69)	D	1972	104	3,5
JANIK (75)	D	1973	16	2,4
HEITZ (70)	CH	1974	595	2,4
MOCK (110)	D	1976	45	2,2
SPELSBERG et al. (157)	D	1976	184	2
BUBENHOFER u. HEDINGER (14)	CH	1977	327	2,1
LÖHRS et al. (95)	D	1977	284	2,1
BÖRNER et al. (10)	D	1978	258	3,2

Der Geschlechtsquotient, differenziert nach den einzelnen Tumortypen, ergibt unterschiedliche Ergebnisse. Die Tabellen 27 - 31 berichten über einige Literaturangaben zur Geschlechtsverteilung bei den einzelnen Tumortypen.

Tab. 27: Geschlechtsquotient Frauen : Männer beim follikulären Schilddrüsencarcinom

Autor	Land	Jahr	Anzahl foll.Ca.	Quotient
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	157	2,6
MEYER (106)	GB	1962	48	3,8
WALTHARD (170)	CH	1963	34	3,9
SAXEN et al. (140)	SF	1969	48	1,7
FRANSSILA (41)	SF	1973	60	1,5
HEITZ (70)	CH	1974	261	2,3
BUBENHOFER u. HEDINGER (14)	CH	1977	97	2,6
GEORGII (52)	D	1977	131	4,2
BÖRNER et al. (10)	D	1978	141	2,8

Tab. 28: Geschlechtsquotient Frauen : Männer beim papillären Schilddrüsencarcinom

Autor	Land	Jahr	Anzahl pap. Ca.	Quotient
FRAZELL u. FOOTE jr. (42)	USA	1949	139	2,0
FRAZELL u. FOOTE jr. (43)	USA	1958	393	2,5
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	541	2,4
MEYER (106)	GB	1962	51	4,1
WALTHARD (170)	CH	1963	13	3,3
SAXEN et al. (140)	SF	1969	96	3,1
FRANSSILA (41)	SF	1973	100	4,0
HEITZ (70)	CH	1974	203	2,4
BUBENHOFER u. HEDINGER (14)	CH	1977	109	2,7
GEORGII (52)	D	1977	141	3,7
BÖRNER et al. (10)	D	1978	56	3,3

Tab. 29: Geschlechtsquotient Frauen : Männer beim C-Zell-Carcinom der Schilddrüse

Autor	Land	Jahr	Anzahl C-Zell-Ca.	Quotient
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	57	1,3
FRANSSILA (41)	SF	1973	10	1,5
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	10	2,3
GEORGII (52)	D	1977	16	3,0

Tab. 30: Geschlechtsquotient Frauen : Männer beim undifferenzierten Schilddrüsencarcinom

Autor	Land	Jahr	Anzahl undiff. Ca.	Quotient
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	130	1,3
MEYER (106)	GB	1962	14	2,5
SAXEN et al. (140)	SF	1969	63	2,7
FRANSSILA (41)	SF	1973	58	2,0
HEITZ (70)	CH	1974	57	8,3
BUBENHOFER u. HEDINGER (14)	CH	1977	78	2,0
GEORGII (52)	D	1977	18	1,3
BÖRNER et al. (10)	D	1978	36	2,1

Tab. 31: Geschlechtsquotient Frauen : Männer beim malignen Hämangioendotheliom (m.H.) der Schilddrüse

Autor	Land	Jahr	Anzahl m.H.	Quotient
(WALTHARD (170)	CH	1963	3	0,5)
HEITZ (70)	CH	1974	45	1,5
NERACHER u. HEDINGER (115)	CH	1975	14	0,1

Sarkom der Schilddrüse: Bei WALTHARDs (170) Untersuchungen im Jahre 1963 waren alle 5 betroffenen Patienten weiblich, bei NERACHER und HEDINGER (115) im Jahre 1975 war der eine Sarkompatient männlich.

Malignes Lymphom der Schilddrüse: DINSMORE et al. (23) fanden 1949 unter 8 malignen Lymphomen und SCHWARZE und PAPADIMITRIOU (147) 1977 unter 10 malignen Lymphomen nur weibliche Patienten; bei WOOLNER et al. (181) ergab sich 1961 ein Quotient Frauen : Männer bei 46 Fällen von 3,0.

Metastasen in der Schilddrüse: HEITZ (70) beschreibt 1974 einen Quotienten Frauen : Männer bei 24 Fällen von 1,3.

Bei Kindern unter 12 Jahren ist ein ähnlicher Geschlechtsunterschied nicht erkennbar (6).

BUBENHOFER und HEDINGER (14) formulieren folgende Hypothese: "Unter der Annahme, daß Schilddrüsencarcinome bei Jodmangel häufiger vorkommen, läßt sich folgende Behauptung aufstellen: Jodmangelbedingte Tumoren betreffen beide Geschlechter gleich häufig. Fallen diese Tumoren weg, so verschiebt sich das Geschlechtsverhältnis zu den Frauen hin, da diese auch in Nichtendemiegebieten häufiger an Schilddrüsencarcinomen erkranken als Männer."

5.8 Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms

5.8.1 Problematik der Früherkennung

Das wesentliche diagnostische Problem ergibt sich aus der in Relation zur Frequenz von gutartigen Knotenstrumen geringen Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms, das Verhältnis gutartiger zu malignen Strumen beträgt in unserem Patientengut etwa 100 : 2. Es besteht also die Gefahr, wegen der Häufigkeit gutartiger Knotenstrumen ein Schilddrüsenmalignom zu übersehen (131).

Einen direkten, nichtinvasiven Malignitätsnachweis gibt es, von Ausnahmen abgesehen, auch in der Schilddrüsendiagnostik nicht (105). Die maligne Struma zeigt keine Frühsymptome, noch auf die Schilddrüse beschränkte Neoplasmen verursachen in 53 % der Fälle keine Symptome (zit.n. 67).

Präoperativ diagnostiziert wurden in früheren Arbeiten von 126 malignen Strumen der Medizinischen Klinik Lüttich (22)

nur 14 %, bei RUDOWSKI (137) von 46 Fällen ebenfalls nur 14 %, bei SPELSBERG et al. (157) in letzter Zeit von 184 Fällen immerhin 54,3 %. Bei MATTES und KAMPSHOFF (101) fand sich ein Schilddrüsenmalignom in 40 % der 30 Fälle als Zufallsbefund bei der histologischen Untersuchung. Im Krankengut von HEINZE und SCRIBA (68) waren nur 12,1 % von 305 Schilddrüsenmalignomen zum Zeitpunkt der Diagnose noch auf die Schilddrüse beschränkt, 60 % zeigten bereits Infiltration und Metastasen. Vor allem im Strumaendemiegebiet wird dem wachsenden Kropf wenig Bedeutung zugemessen, solange keine Beschwerden auftreten (67).
Die Zahlen zeigen die Problematik der Früherkennung. Dabei können mit relativ einfachen diagnostischen Mitteln beachtliche Erfolge erzielt werden. SHIMAOKA et al. (150) teilen auf Grund klinischer Untersuchungen die Patienten in Risikogruppen mit "kein Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom" (2 % bösartig), "Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom" (28 % bösartig) und "wahrscheinlich Schilddrüsenmalignom" (53 % bösartig) ein.
Im einzelnen finden die im folgenden Abschnitt 5.8.2 dargestellten diagnostischen Verfahren Anwendung.

5.8.2 Diagnostische Verfahren

Beim Verdacht auf das Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms muß ein extrathyreoidal gelegener Primärtumor ausgeschlossen werden (10).
In der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms kommen die einzelnen Verfahren in folgender Reihenfolge in Frage:

- Anamnese
- Klinischer Befund
- Szintigraphie
- Feinnadelpunktion
- Laboruntersuchungen
- Röntgenaufnahmen
- Laryngoskopie
- Ultraschall
- Thermographie

Anamnese: Beim Mann findet sich in Knotenstrumen relativ häufiger eine Entartung als bei Frauen; Altersgruppen unter 30 und über 60 Jahren sind bevorzugt betroffen (10). Als besonderen Hinweis auf Malignität berichten die Patienten von einem rasch wachsenden Knoten im Schilddrüsenbereich, auch in Rezidivstrumen, trotz ausreichender Suppressionstherapie mit Schilddrüsenhormon (10,66). Beschwerden des wachsenden Malignoms können Schluckbeschwerden, Reizhusten, Heiserkeit und ein Druck- und Engegefühl in der Schilddrüsengegend sein. Charakteristisch sind Schmerzen im Halsbereich, die in die Ohr- und Hinterhauptregion ausstrahlen (10). In 5 % der Fälle sind Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen durch Metastasen die ersten Symptome (36).
Beim C-Zell-Carcinom kann man manchmal ein carcinoidähnliches Bild mit therapieresistenten Diarrhoen und Flush-Symptomatik eruieren (67,187).
Stets ist nach einer Strahlenbehandlung des Halsbereiches im Kindesalter zu fragen (10).
Allgemeine Tumorzeichen in fortgeschrittenen Stadien sind körperliche Schwäche, Müdigkeit, Leistungsknick, Gewichtsabnahme und unklar erhöhte Temperaturen (168).

Klinischer Befund: Wächst der bösartige Tumor über die Organgrenzen hinaus, so kann die Struma derb bis hart, höckrig, unverschieblich oder mit der Haut fixiert sein (66,67). In 40 % der Fälle sind cervicale und/oder supraclaviculäre Lymphknotenschwellungen das Erstsymptom (36).
Häufig sind in fortgeschrittenen Stadien als Hinweise für infiltratives Wachstum ein HORNER-Syndrom, eine Einflußstauung und ein Stridor zu beobachten (10,66,67). Manchmal ist auf Grund einer Recurrensparese eine Heiserkeit vernehmbar. Des weiteren tritt, wenn auch selten, eine Überwärmung oder Verfärbung der Haut auf (36).

Szintigraphie: Eine wichtige diagnostische Methode ist zunächst die Schilddrüsenszintigraphie mit 99 mTc, bzw. 123-J oder 131-J. Ein Neoplasma stellt sich im allgemeinen als "kalter" Knoten oder Bezirk dar. Unterschiedliches Speicherverhalten von Schilddrüsenknoten im 99 mTc- und im 123-J- bzw. 131-J-Szintigramm kann ein Hinweis auf ein Malignom sein (9).
Bei differenzierten Schilddrüsenmalignomen können Metastasen im Ganzkörperszintigramm meist erst nach Entfernung der Halsschilddrüse oder nach TSH-Stimulierung nachgewiesen werden (35,67).
Durch Szintigraphie mit "tumorspezifisch" markierten Substanzen wie 67-Gallium-Citrat, 75-Selen-Methionin (9), 197-Quecksilber-Chlorid (11) oder durch Messung der 32-Phosphor-Aufnahme (1) wurde versucht, maligne Strumen frühzeitig zu entdecken. Allerdings ist die Anreicherung dieser Substanzen in Schilddrüsenmalignomen zu gering, um sie in die klinische Routine einzuführen (11).
Neuerdings berichten TONAMI et al. (164) von der 201-Thallium-Chlorid-Szintigraphie bei Patienten mit "kalten" Schilddrüsenknoten. Die speichernden Knoten waren zu 54,8 % maligne, die nicht-speichernden zu 7,1 %. Von 18 Schilddrüsenmalignomen stellten sich 17 mit dieser Methode als speichernde Knoten dar. Die Methode muß allerdings erst noch klinisch erprobt werden.
Die Abklärung eines Strumaknotens kann auch durch die Perfusionsszintigraphie mit 99 mTc O_4^- oder 113 m In versucht werden (zit.n. 131); allerdings fanden diese Methoden wegen nicht ausreichender Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen keinen Eingang in die Routinediagnostik (zit.n. 131).
Die Fluoreszenzszintigraphie mißt den Jodgehalt der Schilddrüse mit niedriger Strahlenbelastung ohne Inkorporation eines Radionuklids. Die in der Differentialdiagnostik der Struma maligna erzielten Ergebnisse sind einer Nachprüfung wert (9).
Die Ganzkörper-Knochenszintigraphie mit 99 mTc-markierten Phosphatkomplexen erlaubt den Nachweis auch von nicht-jodspeichernden Knochenmetastasen (131).

Feinnadelpunktion: Die Aspirationspunktion (= Feinnadelpunktion) ermöglicht bei relativ hoher Treffsicherheit (siehe 3.5, S. 21) eine Frühdiagnostik und erspart bei inoperablen Tumoren die Probeexcision (35,123).

Probeexcisionen aus einer malignomverdächtigen Schilddrüse sind nicht sinnvoll. Es können dabei Implantationsmetastasen und Verwachsungen auftreten, die zu Komplikationen und zu unnötiger Erweiterung des Eingriffs bei einer notwendig werdenden Thyreoidektomie führen können (157).

Laboruntersuchungen: In der Diagnostik der malignen Struma sind Hormonanalysen und Messungen der Radiojodspeicherung ohne große Aussagekraft (10).
Bei der genetisch bedingten Form des C-Zell-Carcinoms kann jedoch mit Hilfe von Labormethoden echte Frühdiagnostik betrieben werden (zit.n. 68), da klinisch völlig unauffällige, aber familiär vorbelastete Personen gezielt untersucht werden können. Dies ist durch die radioimmunologische Calcitoninbestimmung, evtl. nach Pentagastrinstimulierung, möglich (114). Auch die Histaminasebestimmung soll eine gewisse Aussagekraft besitzen (187).

Es werden immer subtilere Labormethoden in der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms eingesetzt. MILLER und HORSTER (108) berichten von einer hochvolt-elektrophoretischen Trennung von Jodaminosäuren aus feinnadelpunktierten gut- und bösartigen Schilddrüsengeweben; damit konnten differenzierte Carcinome (aber nicht undifferenzierte) erkannt werden. Die Trennung kann auch durch Gelfiltration, Gas- und Säulen-Chromatographie, Radioimmunoassay und Dünnschichtchromatographie erfolgen (zit.n. 108).
SUNDLER et al. (158) behandelten Aspirationspunktate mit Fluoreszenzamin; alle 15 C-Zell- und alle 5 papillären Carcinome reagierten fluoreszenzamin-positiv, 2 onkocytäre Adenome mäßig positiv. Alle anderen Schilddrüsenerkrankungen, darunter 60 Knotenstrumen und je ein follikuläres und undifferenziertes Carcinom reagierten negativ.

Durch Messung des Thyreoglobulinspiegels nach Thyreoidektomie ergibt sich eine Möglichkeit zur Fahndung nach Rezidiven oder Metastasen differenzierter Schilddrüsencarcinome (zit. n. 66,131). In ähnlicher Weise läßt sich die Messung des allerdings nicht Schilddrüsenmalignom-spezifischen CEA-Spiegels beim C-Zell-Carcinom anwenden (131).
Allgemeine Hinweise in Laboruntersuchungen auf fortgeschrittene Tumorstadien sind eine beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Eisenmangelanämie, Dysproteinämie

und ein gesteigerter Stoffwechsel mit negativer Stickstoffbilanz (168).

Röntgenaufnahmen: Röntgenaufnahmen haben in der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms einen ergänzenden Charakter. In einer p.a.- oder Schichtaufnahme der Halsweichteile kann man gelegentlich beim papillären Carcinom die typischen Psammonkörper-Schatten, beim anaplastischen Carcinom die allerdings nicht spezifischen Verkalkungen (131), sowie Verkalkung oder Verdrängung der Trachea finden (9).
Weitere Informationen geben die Trachealserien im Saug- und Preßversuch und Ösophagusbreischluckaufnahmen (157). Der Thorax sollte p.a. und seitlich geröntgt werden (157).
Die Angiographie und die Lymphographie der Schilddrüse sind nicht relevant, da Aufwand und Risiko der Untersuchungen in keinem Verhältnis zur diagnostischen Aussage stehen (9,10). Darüber hinaus beeinträchtigen jodhaltige Kontrastmittel die Möglichkeiten des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens mit radioaktivem Jod massiv und unkontrollierbar lange (9,68).

Laryngoskopie: Im Rahmen der Primärdiagnostik sollte der laryngoskopische Befund zur Frage einer Recurrensbeteiligung erhoben werden (131). Weitere Kontrollen nach den einzelnen therapeutischen Maßnahmen in regelmäßigen Abständen sind notwendig (8).

Ultraschall: Durch die Ultraschalluntersuchung kann mit hoher Sicherheit zwischen cystischem und solidem Schilddrüsengewebe unterschieden werden (135); eine Differenzierung des soliden Gewebes in Malignom, Adenom, Hyperplasie, chronische Entzündung und Normalbefund ist damit allerdings in der Regel nicht möglich (9). Bei soliden Knoten über 4 cm Durchmesser besteht durch zentrale Nekrosen die Gefahr, daß fälschlicherweise eine Cyste diagnostiziert wird (9).

Thermographie: Die Wärmestrahlenmessung der Halsregion scheint vor allem durch die großen oberflächennah verlaufenden Blutbahnen erschwert (9). Das Verhalten im Thermogramm ist offensichtlich von der Vaskularisierung und nicht vom Stoffwechsel abhängig (9).
Obwohl nicht nur bei Malignomen im Thermogramm überwärmte Zonen über den szintigraphisch "kalten" Bezirken vorkommen, hat die Thermographie einige Bedeutung. Die Treffsicherheit scheint jedoch nach den bisherigen Untersuchungen nicht sehr hoch zu sein (9).

Betrachtet man abschließend die Wertigkeit der einzelnen Methoden für die Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms, so kommt man zu der Feststellung, daß keine Methode eine aus-

reichende Differentialdiagnose erlaubt. Nur in einer sinnvollen Zusammenschau der Ergebnisse mehrerer Methoden gelingt eine optimale Abklärung (9).

5.8.3 Gemeinsames Auftreten von benignen und malignen Schilddrüsenveränderungen

Ein Problem in der Schilddrüsendiagnostik ist, daß benigne und maligne Veränderungen gemeinsam auftreten können. Oft gibt man sich dann mit der scheinbar harmlosen Diagnose zufrieden.

Das Schilddrüsenmalignom ist gelegentlich auch im szintigraphisch "warmen" Knoten lokalisiert (35), wie Tab. 32 zeigt.

Tab. 32: Malignitätsrate des "warmen" Knotens

Autor	Land	Jahr	"warme" Knoten	davon maligne	95 % - VB
GROESBECK (55)	USA	1959	80	3,6 %	1 - 10 %
ATTIE (4)	USA	1960	28	3,6 %	0 - 18 %
PÖRTENER u. UNGEHEUER (127)	D	1967	70	2,9 %	0 - 10 %
MESSARIS et al. (104)	GR	1974	32	6,2 %	1 - 21 %

Noch seltener tritt das Schilddrüsenmalignom im "heißen" Knoten auf (12,127), einige halten sogar eine Entartung innerhalb eines "heißen" Knotens für unmöglich (84,167). Bei ATTIE (4) waren allerdings 2 von 16 "heißen" Knoten entartet, bei FREYSCHMIDT et al. (44) 1 von 42.

Nach HEINZE und PICHLMAIER (67) tritt in 2,5 % der Fälle das Schilddrüsenmalignom unter der Symptomatik einer Hyperthyreose auf. Tab. 33 zeigt einige weitere Literaturangaben.

Bei OLEN und KLINCK (119) fanden sich unter 2 114 Hyperthyreosepatienten 53 Schilddrüsenmalignome (= 2,5 %).

Randzonen bösartiger Prozesse können als Entzündung in Erscheinung treten (29,96). Nach FOWLER und MARAJAKIS (zit. n. 37) sind 8 % der Schilddrüsenentzündungen in Wirklichkeit maligne Strumen. Bei MEYER (106) traten 12,4 % von 113 Schilddrüsenmalignomen zusammen mit einer HASHIMOTO-Thyreoi-

Tab. 33: Anteil der Schilddrüsenmalignome mit Hyperthyreose an allen Schilddrüsenmalignomen

Autor	Land	Jahr	Anzahl d.Mal.	davon mit Hyperthyr.	95 % - VB
DESAIVE (22)	B	1957	126	10,3 %	6 - 17 %
WOOLNER et al. (181)	USA	1961	541	4,6 %	3 - 7 %
MEYER (106)	GB	1962	113	5,3 %	2 - 11 %
WILLIS (zit.n. 101)	USA	keine Angabe	129	10 %	5 - 16 %

ditis auf. Besonders bei dieser Entzündungsform, falls sie sich unter Thyroxintherapie vergrößert, besteht Malignomverdacht (101).

Vor allem papilläre Carcinome können mit dem harmlosen Befund einer Cyste vergesellschaftet sein (168,173,178). MEISSNER und ADLER (zit.n. 168) fanden sogar in 47 % der papillären Carcinome Cystenbildungen. MILLER et al. (109) dagegen stellten nur bei 2 von 302 histologisch gesicherten malignen Strumen eine solche cystische Umwandlung fest, GALVAN et al. (51) bei 3 von 137. Die Malignitätshäufigkeit von Cysten wird bei GALVAN et al. (51) mit 0,3 %, bei EINHORN und FRANZEN (35) mit 3,3 % angegeben.

5.8.4 Differentialdiagnose der follikulären Neoplasie

Die cytologische Abgrenzung benigner follikulärer Veränderungen vom follikulären Carcinom ist schwierig. Die Ursachen hierfür könnten z.B. in diskreten Strukturdifferenzen der Zellkerne noch gutartiger oder schon bösartiger follikulärer Schilddrüsentumoren liegen, daß diese vom menschlichen Auge nicht in genügender Schärfe wahrgenommen werden. Andererseits können sie auf technischen oder methodischen Mängeln bei vergleichenden cytologischen oder histologischen Untersuchungen beruhen (112).

Auch im Tierversuch gelang mit Hilfe karyologischer Methoden keine scharfe Trennung aller follikulär differenzierter gut- und bösartiger Schilddrüsengeschwülste (142). Deshalb faßten ESPOSTI und LÖWHAGEN (38) sowie LÖWHAGEN und SPRENGER

(98) diese Veränderungen zum Begriff der "follikulären Neoplasie" zusammen; DROESE (27) verwendet den Begriff "follikuläre Proliferation".
Das differentialdiagnostische Spektrum der follikulären Neoplasie umfaßt: knotige Hyperplasien, adenomartige Proliferationen nach thyreostatischer Therapie, follikuläre Adenome, follikuläre Carcinome, follikuläre Anteile papillärer Carcinome sowie in seltenen Fällen Adenome der Nebenschilddrüsen und Glomustumoren (28).
DROESE (27) und KEMPKEN et al. (79) halten eine cytomorphologische Unterscheidung für unmöglich und empfehlen deshalb generell eine operative Klärung. Die Diagnostik des follikulären Carcinoms bringt allerdings auch für den Histologen Schwierigkeiten mit sich. Vor allem bei der technisch beeinträchtigten Gefrier- bzw. Schnellschnittuntersuchung ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten; LÖHRS (94) berichtet, daß 21 % von 77, meist follikulären, Carcinomen durch einmalige Schnellschnittuntersuchung nicht eindeutig diagnostiziert werden konnten. Deshalb halten LANG et al. (87) die cytologische Untersuchung nach direktem Abtupfen vom Tumor im Operationspräparat der histologischen Begutachtung für überlegen.

Verschiedene Autoren versuchen, die Dignität der follikulären Neoplasie auf andere Weise beurteilen zu können: SMEJKALOVA (154) wies die Saure Phosphatase in 70 % der Malignome, nie dagegen in benignen Veränderungen nach. In der Hälfte der malignen Strumen ist die unspezifische Esterase deutlich geringer als normal (154). In Adenomen ist der Ribonukleinsäuregehalt auf 135 %, in Carcinomen auf 148 % erhöht (2). RABENHORST (129) konnte in 2 Fällen von hochdifferenzierten follikulären Carcinomen durch Bestimmung des DNA-Gehaltes auf cytophotometrischem Weg sichere Kriterien für Malignität erhalten. HAEMMERLI et al. (zit.n. 52) haben ebenfalls cytophotometrisch den DNA-Gehalt in Tumorzellkernen gemessen und Unterschiede zwischen Adenomen und einfachen Hyperplasien gefunden. Bei EHEMANN

et al. (34) zeigt sich auch eine gute Korrelation der DNA-Histogramme mit den histologischen Diagnosen.
LINDSAY (zit.n. 52) andererseits hat Unterschiede erst beim infiltrierenden Carcinom festgestellt, während die Zellen von lokalisierten Carcinomen und Adenomen nicht cytophotometrisch unterschieden werden konnten.
Ein weiterer Versuch ist, durch die Auswertung von Kerngrößen in der schwierigen Abgrenzung von atypischem Adenom und lokalisiertem Carcinom weiterzukommen. Bei Auswertung großer Kernzahlen mit einer elektronisch gesteuerten Apparatur haben sich nach LANG et al. (87) sowie CHARITZ et al. (zit. n. 52) Unterschiede in der Streuung der Kerngrößen von beiden Tumorarten ergeben.
MIKUZ et al. (107) dagegen, die sowohl den DNA-Gehalt als auch die Kernfläche maßen, halten diese differentialdiagnostische Maßnahme nicht nur für wertlos, sondern als abzulehnen. Auch GILBERT und PFITZER (53) finden in ihren Messungen, daß die Cytophotometrie in der Malignomdiagnostik ungeeignet ist, da die Schilddrüse zu den fakultativ polyploiden Organen gehört, vergleichbar dem Samenblasenepithel.
POMPECKI und FRAHM (128) werteten nach Toluidinblaufärbung cytometrisch die Nukleolen von Schilddrüsenzellen aus und fanden sie in 9 von 26 histologisch kontrollierten Fällen unterschiedlich vergrößert und atypisch. Zwei davon waren maligne entartet. SMEJKAL (151) wendet ebenfalls diese Methode an.
Allerdings sind all diese Verfahren im Rahmen einer Routinecytologie kaum möglich (86).

6. EIGENE ERGEBNISSE

6.1 Patientengut

Von April 1975 bis Mai 1976 wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg bzw. der Abteilung für Nuklearmedizin der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg bei 1 067 Patienten eine Aspirationspunktion der Schilddrüse durchgeführt. Insgesamt wurden diese Patienten in 1 214 Sitzungen 1 739 mal punktiert.

Die Indikation zur Aspirationspunktion wurde bei jeder palpablen Veränderung gestellt, unabhängig davon, ob es sich um "kalte", "warme" oder "heiße" Knoten handelte. Weiterhin wurden auch szintigraphisch entdeckte "kalte" Bezirke und druckschmerzhafte Schilddrüsen punktiert.
Die Punktion wurde stets ambulant am liegenden Patienten ohne Lokalanaesthesie durchgeführt. Der Bezirk bzw. Knoten wurde manuell fixiert und im Rahmen einer vereinfachten Punktionstechnik nur mit einer 10 ml - Einmalspritze mit dünner Kanüle (Nr. 14 oder 16) punktiert. Ein Punktionsbesteck mit Spritzenhalter wurde nicht verwendet.
Der Ausstrich wurde sofort feucht mit einem handelsüblichen Spray (Merckofix^{R}) fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) gefärbt. Cystenflüssigkeit wurde zentrifugiert und das Sediment cytologisch untersucht. Während die Punktion von den verschiedenen Ärzten der Abteilung vorgenommen wurde, lag die cytologische Begutachtung in der Hand eines Cytologen (Prof. H.-A. Müller, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Abteilung für angewandte Cytologie).

Von den 1 067 punktierten Patienten konnten 438 nachträglich zu Komplikationen der Aspirationspunktion befragt werden. Tab. 34 zeigt die Angaben dazu.

Tab. 34: Komplikationen bei der Aspirationspunktion (438 befragte Patienten)

Komplikation	Dauer	Zahl der Patienten
Schmerz	bis zu 4 Tage	13
Hämatom	bis zu 10 Tage	4
Schluckbeschwerden	bis zu 3 Tage	2
starkes "Ziehen"	14 Tage	1
		20

Das Patientengut setzte sich aus 892 Frauen und 175 Männern zusammen. Dies ergibt einen Geschlechtsquotienten ♀ : ♂ von 5,1 : 1.

Die Altersverteilung zeigt Tab. 35.

Tab. 35: Die Altersverteilung bei den 1 067 schilddrüsenpunktierten Patienten

vollendete Lebensjahre	Frauen	Männer	Summe
0 - 9	0	1	1
10 - 19	33	11	44
20 - 29	150	33	183
30 - 39	170	32	202
40 - 49	174	32	206
50 - 59	180	26	206
60 - 69	131	34	165
70 - 79	50	7	57
80 - 89	3	0	3
gesamt	891	176	1 067

Tab. 36 zeigt die Speicher- und Knotenverhältnisse bei den 1 067 punktierten Patienten.

Tab. 36: Speicher- und Knotenverhältnisse in absoluter und relativer Häufigkeit

Speicherverhalten \ Knotenzahl	einer	mehrere	Summe	relative Häufigkeit
"kalter" Knoten	345	377	722	67,7 %
"warmer" Knoten	140	90	230	21,6 %
"heißer" Knoten	53	20	73	6,8 %
"kalter" Bezirk			29	2,7 %
kein Szintigramm			13	1,2 %
			1 067	100,0 %

Bei mehreren Knoten in einer Struma wurde das Speicherverhalten nach dem "kalten" Knoten als gravierendster Befund eingetragen (z.B. ein "kalter" und zwei "warme" Knoten unter "mehrere Knoten", "kalt").
Bei 13 Patienten konnte wegen Schwangerschaft, Kontrastmittelvorbehandlung usw. vor der Punktion kein Szintigramm durchgeführt werden.

Tab. 37 bringt die Abhängigkeit des "kalten" Knotens von Alter und Geschlecht des Patienten. Die 722 Patienten mit "kalten" Knoten setzten sich aus 345 Patienten mit einem solitären "kalten" Knoten und 377 Patienten mit einer multinodösen Struma mit zumindest einem "kalten" Knoten zusammen.

Die 1 067 punktierten Patienten wiesen die in Tab. 38 dargestellten Funktionslagen auf.
Unter den 74 Hyperthyreosen befanden sich 9 T_3-Hyperthyreosen.

Von den 83 autonomen Adenomen wiesen 15 eine hyperthyreote Funktionslage auf; die übrigen waren euthyreot. 8 autonome Adenome waren multilokulär.

Tab. 37: Anteil des "kalten" Knotens in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (in Klammern bezogen auf die jeweilige Alters- und Geschlechtsgruppe)

vollendete Lebensjahre	Frauen	Männer	Summe
10 - 19	20 (61 %)	7 (64 %)	27
20 - 29	84 (56 %)	23 (70 %)	107
30 - 39	109 (64 %)	19 (59 %)	128
40 - 49	121 (70 %)	22 (69 %)	143
50 - 59	128 (71 %)	16 (62 %)	144
60 - 69	98 (75 %)	26 (76 %)	124
70 - 79	40 (80 %)	6 (86 %)	46
80 - 89	3 (100 %)	0	3
	603 (68 %)	114 (65 %)	722 (68 %)

Tab. 38: Schilddrüsenfunktionslage des Patientenguts

Funktionslage	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Euthyreosen	897	84,1 %
Hyperthyreosen	74	6,9 %
Autonome Adenome	83	7,8 %
Hypothyreosen	13	1,2 %
	1 067	100,0 %

Strumarezidive: Von den 1 067 Patienten wiesen 116 eine Rezidivstruma auf. Davon waren 14 mehrfach voroperiert (eine 51-jährige Patientin fünfmal).
108 mal lag die letzte Strumektomie länger als 2 Jahre vor der Schilddrüsenaspirationspunktion zurück, 8 mal wurde die Operation innerhalb dieses 2-Jahres-Zeitraums durchgeführt.

Schilddrüsenhormon-Vorbehandlung: Von den 1 067 Patienten waren 492 (46,1 %) mit Schilddrüsenhormonpräparaten vorbehandelt. Es fanden folgende Medikamente Anwendung: L-Thyroxin 50 R (119 Patienten), L-Thyroxin 100 R oder Euthyrox R (170 Patienten), L-Thyroxin 150 R (6 Patienten), Novothyral R oder Thyroxin-T_3 R (180 Patienten), andere Präparate (17 Patienten).

Thyreostatika-Vorbehandlung: Von den 1 067 Patienten waren 70 (6,6 %) mit Thyreostatika vorbehandelt. Zur Anwendung kamen Favistan R (50 Patienten), Neo-Morphazole R (14 Patienten) und andere Präparate (6 Patienten).

Radiojodtherapie: Von den 1 067 Patienten verzeichneten 35 (3,3 %) eine Radiojodtherapie in der Anamnese.

Kontrastmittelexposition: Von den 1 067 Patienten waren 154 (14,4 %) vor der Aspirationspunktion zumindest einmal mit einem jodhaltigen Kontrastmittel untersucht wor[illegible]

6.2 Malignompatienten

Unter den 1 067 Patienten, an denen eine Aspirationspunktion der Schilddrüse vorgenommen wurde, fanden sich 21 Schilddrüsenmalignome. Dies entspricht 2,0 %.

Von den 21 Malignomen wurden 18 durch die postoperative histologische Untersuchung entdeckt, 2 wurden bei der Sektion diagnostiziert, und 1 Patient mit typischer Schilddrüsenmalignom-Symptomatik verstarb an einem metastasierenden Bronchialcarcinom; die Aspirationspunktion hatte vorher "undifferenzierte Tumorzellen" ergeben.

Die 18 durch Operation entdeckten Malignome entsprechen einem Anteil - an den insgesamt 314 operierten Patienten (vgl. 6.5) - von 5,7 % (vgl. Tab. 11).

Die 21 Schilddrüsenmalignome zeigen die in Tab. 39 dargestellte Tumortypverteilung.

Tab. 39: Tumortypverteilung der 21 Schilddrüsenmalignome

Tumortyp	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	95 % - VB
Follikuläres Carcinom	10	48 %	17 - 80 %
Papilläres Carcinom	4	19 %	0 - 78 %
Undifferenziertes Ca.	4	19 %	0 - 78 %
Metastasen in der Schilddrüse	3	14 %	0 - 79 %
	21	100 %	

Die an einem Schilddrüsenmalignom erkrankten Patienten zeigten die in Tab. 40 dargestellte Alters- und Geschlechtsverteilung.

Tab. 40: Alters- und Geschlechtsverteilung der 21 Schilddrüsenmalignome

vollendete Lebensjahre	weiblich	männlich	Summe
20 - 29	3	0	3
30 - 39	1	1	2
40 - 49	2	0	2
50 - 59	3	1	4
60 - 69	4	3	7
70 - 79	1	1	2
80 - 89	1	0	1
Summe	15	6	21

Aus Tab. 40 ergibt sich bei 15 Frauen und 6 Männern, die an einem Schilddrüsenmalignom erkrankt waren, ein Geschlechtsquotient von 2,5 : 1.
Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Malignoms schwankte zwischen 23 und 80 Jahren mit einem arithmetischen Mittel von 54 Jahren und einem Median von 57 Jahren.

Viele Autoren geben eine unterschiedliche Malignomrate der multinodösen und der uninodösen Struma an (siehe Tab. 6, S. 20). In unserem Untersuchungsgut wiesen 18 von 21 Malignompatienten "kalte" Knoten auf. Es ergeben sich nach Tabelle 41 bei 722 Patienten mit "kalten" Knoten folgende Ergebnisse:

Tab. 41: Abhängigkeit der Malignomrate des "kalten Knotens von der Knotenzahl

	Anzahl	davon maligne	relative Häufigkeit
Solitärer "kalter" Knoten	345	13	3,8 %
"kalte" Knoten in einer multinodösen Struma	377	5	1,3 %
Gesamt	722	18	2,5 %

Der solitäre "kalte" Knoten ist signifikant häufiger maligne als "kalte" Knoten in einer multinodösen Struma ($p < 0,05$).

Von den 21 Malignompatienten waren 17 euthyreot, 1 hyperthyreot, 2 hypothyreot und 1 war an einem autonomen Adenom erkrankt.
Von den 21 Malignompatienten waren 5 mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelt.

6.3 Korrelation von klinischem Befund und Schilddrüsenmalignom

Besonderer Wert wurde auf die klinische Untersuchung gelegt. Der Zusammenhang zwischen klinischem Befund und Malignom läßt sich mit Hilfe des Vierfelder-χ^2-Tests statistisch prüfen. Gleichzeitig wird die Relevanz verschiedener klinischer Befunde mittels der Begriffe Sensitivität (= Sensibilität), Spezifität und "Befund-Gewicht" quantitativ bewertet (siehe 9., statistischer Anhang).

6.3.1 Konsistenz

Bei der Palpation der Schilddrüsen wurden die in Tab. 42 dargestellten Konsistenzen diagnostiziert.

Tab. 42: Schilddrüsenkonsistenzen bei 1 067 Patienten

Konsistenz	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
weich	248	23,2 %
derb	701	65,7 %
hart	82	7,7 %
cystisch	36	3,4 %
	1 067	100,0 %

Die Prüfung einer Korrelation zwischen Konsistenz der Schilddrüse und Schilddrüsenmalignom erfolgte mit dem Vierfelderschema in der Tab. 43.

Tab. 43: Korrelation zwischen Konsistenz und Malignom

Konsistenz \ Malignom	nein	ja	Summe
nicht hart (weich, derb, cystisch)	974 (93 %)	11 (≈ 50 %)	985
hart	72 (7 %)	10 (≈ 50 %)	82
Summe	1 046 (100 %)	21 (100 %)	1 067

$$\chi^2 = 48{,}2 \implies P < 0{,}0005$$

Die Korrelation zwischen harter Konsistenz und Malignom erweist sich als hochsignifikant. Die Sensitivität ist mäßig (≈ 50 %), die Spezifität ist hoch (93 %), das "Befund-Gewicht" ist gering: nur in 12 % der Fälle verbirgt sich hinter der harten Konsistenz ein Malignom.

6.3.2 Verschieblichkeit

Bei 267 von den 1 067 Patienten war die Schilddrüse eingeschränkt schluckverschieblich und/oder eingeschränkt auf der Unterlage verschieblich. Die Prüfung des Zusammenhanges mit dem Malignom ergibt die in Tab. 44 dargestellten Ergebnisse.

Tab. 44: Korrelation zwischen Verschieblichkeit und Malignom

Malignom / Verschieblichkeit	nein	ja	Summe
normal	790 (76 %)	10 (≈ 50 %)	800
eingeschränkt	256 (24 %)	11 (≈ 50 %)	267
Summe	1 046 (100 %)	21 (100 %)	1 067

$$\chi^2 = 8{,}54 \Longrightarrow P < 0{,}005$$

Die Korrelation zwischen eingeschränkter Verschieblichkeit und Malignom erweist sich als signifikant. Die Sensitivität ist mäßig (≈ 50 %), die Spezifität liegt höher (76 %), das "Befund-Gewicht" ist sehr gering: nur in 4 % der Fälle verbirgt sich hinter einer eingeschränkten Verschieblichkeit ein Malignom.

6.3.3 Wachstum

Ein Wachsen der Struma konnte bei 281 Patienten anamnestisch erfragt oder bei Kontrollen durch Messung des Halsumfangs objektiviert werden. Die Prüfung des Zusammenhanges mit dem Malignom wurde auf Strumen beschränkt, die seit höchstens einem Jahr ein Wachstum aufwiesen.

Tab. 45: Anzahl der Strumen mit Wachstum

Wachstum	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Wachstum seit höchstens 3 Monaten	110	10,3 %
Wachstum seit höchstens 12 Monaten	171	16,0 %
kein Wachstum	786	73,7 %
	1 067	100,0 %

Tab. 46: Korrelation zwischen Wachstum innerhalb eines Jahres und Malignom

Malignom / Wachstum	nein	ja	Summe
nein	774 (74 %)	12 (≈ 57 %)	786
ja	272 (26 %)	9 (≈ 43 %)	281
Summe	1 046 (100 %)	21 (100 %)	1 067

$$\chi^2 = 3{,}01 \Longrightarrow P < 0{,}10$$

Eine Korrelation zwischen Wachstum seit höchstens einem Jahr und Malignom ist statistisch nicht erwiesen, obwohl eine überwiegende Wahrscheinlichkeit dafür spricht. Die Sensitivität ist mäßig (≈ 43 %), die Spezifität liegt höher (74 %),

das "Befund-Gewicht" ist sehr gering: nur in 3 % der Fälle verbirgt sich in einer seit höchstens einem Jahr wachsenden Struma ein Malignom.

Die Prüfung der Korrelation zwischen Wachstum seit höchstens 3 Monaten und Malignom erbrachte wegen der zu geringen Zahl von Patienten mit beiden Merkmalen kein signifikantes Ergebnis.

6.3.4 Druckschmerz

Von den 1 067 Patienten gaben 98 eine druckschmerzhafte Schilddrüse an. Die Prüfung des Zusammenhanges mit dem Malignom ergibt die in Tab. 47 dargestellten Ergebnisse.

Tab. 47: Korrelation zwischen Druckschmerz und Malignom

Druckschmerz \ Malignom	nein	ja	Summe
nein	951 (91 %)	18 (≈ 85 %)	969
ja	95 (9 %)	3 (≈ 15 %)	98
Summe	1 046 (100 %)	21 (100 %)	1 067

$$\chi^2 = 0{,}67 \implies P < 0{,}5$$

Zwischen druckschmerzhafter Schilddrüse und Malignom besteht keine Korrelation.

6.3.5 Rezidivstruma

Von den 1 067 Patienten hatten sich 116 zumindest einer Strumaresektion unterzogen. Die Prüfung des Zusammenhanges ergibt die in Tab. 48 dargestellten Ergebnisse.

Tab. 48: Korrelation zwischen Rezidivstruma und Malignom

Rezidivstruma \ Malignom	nein	ja	Summe
nein	933 (89 %)	18 (≈85 %)	951
ja	113 (11 %)	3 (≈ 15 %)	116
Summe	1 046 (100 %)	21 (100 %)	1 067

$$\chi^2 = 0{,}26 \Longrightarrow P < 0{,}7$$

Zwischen Rezidivstruma und Malignom besteht keine Korrelation.
Von den 1 067 Patienten waren 35 (= 3,3 %) mit einer Radiojodtherapie vorbehandelt, und 14 (= 1,3 %) waren zuvor extern bestrahlt worden.
Von den 21 Malignompatienten hatte einer eine Radiojodtherapie, einer eine perkutane Radiatio in der Anamnese. Diese Zahlen sind für eine statistische Durchrechnung mit Hilfe der Kontinenztafel zu klein.

6.3.6 Klinischer Malignomverdacht

Die angeführten Befunde und noch weitere, wie z.B. plötzlich aufgetrente Heiserkeit, ließen den Untersucher bei 91 von den 1 067 Patienten einen klinischen Malignomverdacht äußern. Die Prüfung des Zusammenhanges mit einem dann tatsächlich auftretenden Malignom ergibt die in Tab. 49 dargestellten Ergebnisse.

Die Korrelation zwischen klinischem Malignomverdacht und dann tatsächlich auftretendem Malignom erweist sich als hochsignifikant. Die Sensitivität ist mäßig (≈ 50 %), die Spezifität ist hoch (92 %), das "Befund-Gewicht" ist gering:

nur in 11 % der Fälle mit klinischem Malignomverdacht stellte sich dann tatsächlich ein Malignom heraus.

Tab. 49: Korrelation zwischen klinischem Malignomverdacht und Malignom

Malignom / klinischer Malignomverdacht	nein	ja	Summe
nein	965 (92 %)	11 (≈ 50 %)	976
ja	81 (8 %)	10 (≈ 50 %)	91
Summe	1 046 (100 %)	21 (100 %)	1 067

$$\chi^2 = 42{,}0 \Longrightarrow P < 0{,}0005$$

Zur besseren Übersicht ist in der Tab. 50 das Symptom, das mit dem Malignom verglichen wurde, die Irrtumswahrscheinlichkeit "P", die Sensitivität, die Spezifität und das "Befund-Gewicht" zusammengefaßt.

Tab. 50: Übersicht über die Tab. 43, 44, 46, 47, 48, 49

Symptom	Irrtumswahrscheinlichkeit	Sensitivität	Spezifität	"Befund-Gewicht"
Konsistenz	0,0005	50 %	93 %	12 %
Verschieblichkeit	0,005	50 %	76 %	4 %
Wachstum	0,10	43 %	74 %	3 %
Druckschmerz	0,5	15 %	91 %	3 %
Rezidivstruma	0,7	15 %	89 %	3 %
klinischer Malignomverdacht	0,0005	50 %	92 %	11 %

6.4 Cytologische Klassifizierung und Ergebnisse

Die cytologische Klassifizierung wurde in Anlehnung an PAPANICOLAOU wie folgt vorgenommen (111).

Cytologie ∅	Ungenügendes Material: Keine Schilddrüsenepithelien im Ausstrich oder nicht beurteilbar
Cytologie (II)*	Ungenügendes Material: Nur wenige, unverdächtige Schilddrüsenepithelien, für einen eindeutigen Befund nicht ausreichend
Cytologie II	Unverdächtiger Befund: Regelhafte Thyreocyten, regressive Veränderungen, resorptive Vorgänge
Cytologie III (a)	Zellen zweifelhafter Dignität
Cytologie III (b)	Tumorzellen zweifelhafter Dignität
Cytologie IV	Tumorzellen

Die 1 739 Einzelpunktionen bei den 1 067 Patienten lieferten das in Tabelle 51 dargestellte Ergebnis.

Tab. 51: Cytologische Klassifizierung bei 1 739 Punktionen

Cytologischer Befund	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Cytologie ∅	282	16,2 %
Cytologie (II)	122	7,0 %
Cytologie II	1 245	71,6 %
Cytologie III (a)	53	3,0 %
Cytologie III (b)	27	1,6 %
Cytologie IV	10	0,6 %
	1 739	100,0 %

* Diese Klassifizierung wurde nur anfangs verwendet. Sie sollte aussagen, daß die Schilddrüse bei der Punktion zwar getroffen, aber nur unzureichendes Zellmaterial gewonnen wurde.

Mit einem Anteil der nicht verwertbaren Präparate von 16,2 % liegt diese Rate recht hoch. Dies ist wohl zum einen auf mangelnde Routine in der Punktionstechnik zu Beginn der Untersuchungsserie, zum anderen auf die Einarbeitungsphase von noch unerfahrenen Ärzten zurückzuführen.
Die durchschnittliche Rate der nicht verwertbaren Punktionen betrug in der ersten Hälfte der Serie 19,4 %, in der zweiten Hälfte nur mehr 12,8 %. Dies dürfte seine Ursache im Trainingseffekt bei der Punktion haben.

Bei den 1 067 Patienten ergaben sich die in Tabelle 52 dargestellten Ergebnisse, wobei bei Mehrfachpunktionen an einem Patienten der gravierendere Befund berücksichtigt wurde.

Tab. 52: Cytologische Klassifizierung bei 1 067 Patienten

Cytologischer Befund	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Cytologie ∅	72	6,8 %
Cytologie (II)	74	6,9 %
Cytologie II	849	79,6 %
Cytologie III (a)	42	3,9 %
Cytologie III (b)	22	2,1 %
Cytologie IV	8	0,7 %
	1 067	100,0 %

6.5 Operationsempfehlung und Operation

Bei 519 der 1 067 Patienten wurde die Schilddrüsenresektion empfohlen. Dies entspricht 48,6 %. Die Indikation wurde gestellt wegen

1) mechanischen, bei einigen wenigen Patienten aus kosmetischen Gründen
2) Vorliegen eines autonomen Adenoms
3) klinischen Malignomverdachts (ohne Malignitätshinweise der Gruppen 4 - 6)
4) "kalter" Knoten und anderer Speicheratypien
5) verdächtiger Cytologie
6) "kalter" Knoten und verdächtiger Cytologie

Tab. 53 zeigt in einer Gegenüberstellung die Operationsindikation in der obigen Reihenfolge und die Operationsdurchführung.

Tab. 53: Operationsindikation und Operationsdurchführung

Operationsindikation	Operation durchgeführt	Operation nicht durchgeführt	Summe
1)	14	11	25
2)	36	16	52
3)	5	16	21
4)	219	151	370
5)	11	5	16
6)	29	6	35
	314	205	519

Von den 205 Patienten, an denen die Operation nicht durchgeführt wurde, verweigerten 13 den Eingriff, und bei 34 schien die Operation wegen eines erhöhten Risikos nicht indiziert; beim Rest waren die Gründe nicht zu eruieren.

196 Patienten, denen die Operation empfohlen wurde und die sich seitdem nicht mehr in unserer Ambulanz vorgestellt hatten, wurden angeschrieben. Dabei stellte sich heraus, daß 53 den Eingriff hatten vornehmen lassen.
Mit diesen 53 wurde bei 314 von den 519 Patienten, denen insgesamt die Schilddrüsenresektion empfohlen wurde, die Operation durchgeführt. Dies entspricht 60,5 %.

Bei den 21 Malignompatienten war jeweils die Operation empfohlen worden. Die Indikation wurde 4 mal wegen "kalter" Knoten und 17 mal wegen verdächtiger Cytologie gestellt.

6.6 Vergleich zwischen cytologischem und histologischem Befund *

Es werden zwei verschiedene Vergleiche vorgenommen. Zum einen wird das jeweils gravierendste cytologische Punktionsergebnis eines jeden Patienten mit den 314 histologischen Befunden verglichen. Die Summe ergibt die Patientenzahl von 1 067. Zum anderen wird jede Einzelpunktion zum Vergleich herangezogen, die Summe ergibt hier 1 739 Einzelpunktionen.

Tab. 54: Vergleich zwischen dem jeweils gravierendsten cytologischen Punktionsergebnis jedes Patienten und dem histologischen Befund

Histologie / Cytologie	keine Operation	Operationsbefund gutartig	Operationsbefund bösartig	Summe
ø oder (II)	112	34	0	146
II	615	230	4	849
III (a)	22	18	1	41
(b)	4	11	8 +)	23
IV	0	0	8 ++)	8
Summe	753	293	21	1 067

+): darunter einmal Metastase eines Rectumcarcinoms

++): darunter je einmal Metastasen eines Bronchus- bzw. eines Magencarcinoms

* Die histologische Untersuchung wurde durchgeführt im Pathologischen Institut der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr.med. H.-W. Altmann)

Die Korrelation zwischen dem Grad des cytologischen Befundes und der Bösartigkeit ist hochsignifikant ($p < 0{,}0005$). Bei den operierten Patienten beträgt die Sensitivität 81 %, die Spezifität liegt mit 90 % höher, und das "Befund-Gewicht" beträgt 47 %.

Tab. 55: Vergleich zwischen jedem einzelnen cytologischen Punktionsergebnis und dem histologischen Befund

Histologie / Cytologie	keine Operation	Operationsbefund gutartig	Operationsbefund bösartig	Summe
∅ oder (II)	292	112	2	406
II	832	400	11	1 243
III (a)	26	20	7	53
(b)	6	11	10 +)	27
IV	0	0	10 ++)	10
Summe	1 156	543	40	1 739

+): darunter einmal Metastase eines Rectumcarcinoms

++): darunter je einmal Metastasen eines Bronchus- bzw. eines Magencarcinoms

Die Korrelation zwischen dem Grad des cytologischen Befundes und der Bösartigkeit ist hochsignifikant ($p < 0{,}0005$). Bei den operierten Patienten beträgt die Sensitivität 68 %, die Spezifität liegt mit 94 % höher, und das "Befund-Gewicht" beträgt 47 %.

In der Tab. 55 wurden den 314 operierten Patienten (= histologische Befunde) insgesamt 583 Punktionen gegenübergestellt, da die Patienten fast alle mehrfach punktiert wurden.

In der Tab. 56 wird eine detaillierte Gegenüberstellung von histologischem und cytologischem Befund gegeben. Es werden ebenfalls die 583 Punktionen der 314 operierten Patienten verglichen.

Tab. 56: Zuordnung der 583 cytologischen Befunde zu den histologischen Befunden

Histologischer Befund	Fallzahl	Cytologischer Befund	Fallzahl
Struma colloides	28	ungenügendes Material	7
		unverdächtige, z.T. (1) aktivierte Thyreocyten	13
		regressive Veränderungen	3
		resorptive Vorgänge, z.T. (1) nach Blutung	5
regressiv veränderte Kolloidstruma, z.T. (39) mit Zeichen herdförmiger Aktivierung	298	ungenügendes Material	66
		unverdächtige, z.T. (3) aktivierte Thyreocyten	98
		regressive Veränderungen	33
		resorptive Vorgänge, z.T. (25) nach Blutung	61
		regressive und resorptive Veränderungen	14
		Cyste	8
		Entzündung	2
		zweifelhafter Befund (IIIa: 11, IIIb: 5)	16
regressiv veränderte Kolloidstruma mit Cysten, z.T. (2) mit Zeichen herdförmiger Aktivierung	56	ungenügendes Material	11
		unverdächtige Thyreocyten	8
		regressive Veränderungen	4
		resorptive Vorgänge, z.T. (7) nach Blutung	21
		regressive und resorptive Veränderungen	4
		Cyste	8

Fortsetzung Tab. 56

Histologischer Befund	Fallzahl	Cytologischer Befund	Fallzahl
regressiv veränderte Kolloidstruma, z.T. (5) mit Zeichen herdförmiger Aktivierung und Zeichen von Strumitis	19	ungenügendes Material	4
		unverdächtige Thyreocyten	10
		regressive Veränderungen	2
		resorptive Vorgänge	3
regressiv veränderte Kolloidstruma mit Cysten und Zeichen von Strumitis	1	resorptive Vorgänge	1
regressiv veränderte Kolloidstruma, z.T. (29) mit Zeichen herdförmiger Aktivierung oder Cysten (5)	98	ungenügendes Material	14
		unverdächtige, z.T. (7) aktivierte Thyreocyten	41
		regressive Veränderungen	13
		resorptive Vorgänge, z.T. (4) nach Blutung	11
		regressive und resorptive Veränderungen	2
		Cyste	5
		Entzündung	1
		zweifelhafter Befund (IIIa: 6, IIIb: 5)	11
Adenom, z.T. (3) mit Zeichen herdförmiger Aktivierung	37	ungenügendes Material	8
		unverdächtige Thyreocyten	17
		regressive Veränderungen	5
		resorptive Vorgänge nach Blutung	2
		regressive und resorptive Veränderungen	2
		Cyste	1
		zweifelhafter Befund (IIIb: 2)	2

Fortsetzung Tab. 56

Histologischer Befund	Fallzahl	Cytologischer Befund	Fallzahl
Adenom mit Strumitis, z.T. (4) mit Zeichen einer Aktivierung des restlichen Gewebes	5	ungenügendes Material	1
		unverdächtige Thyreocyten	3
		resorptive Vorgänge	1
unspezifische Entzündung	1	regressive Veränderungen	1
follikuläres Carcinom	16	ungenügendes Material	1
		unverdächtige Thyreocyten	2
		regressive Veränderungen	1
		resorptive Vorgänge nach Blutung	1
		zweifelhafter Befund (IIIa: 3, IIIb: 6)	9
		Tumorzellen	2
papilläres Carcinom	9	ungenügendes Material	1
		regressive Veränderungen	2
		zweifelhafter Befund (IIIa: 1, IIIb: 3)	4
		Tumorzellen	2
undifferenziertes Carcinom	9	Blutungscyste	1
		resorptive Vorgänge nach Blutung	2
		zweifelhafter Befund (IIIa: 2)	2
		Tumorzellen	4
Metastasen	6	unverdächtige Thyreocyten	2
		zweifelhafter Befund (IIIa: 1, IIIb: 1)	2
		Tumorzellen	2

An Hand der detaillierten Gegenüberstellung kann man die Treffsicherheit der Aspirationspunktion mit nachfolgender cytologischer Auswertung bei den einzelnen Schilddrüsenerkrankungen prüfen.

Regressive Veränderungen: Von den 472 histologischen Befunden, die die Worte "regressiv" oder "regressiv verändert" enthielten, zeigten 72 diese Formulierung bereits im cytologischen Befund. Da auch die Befunde "Blutung", "resorptive Vorgänge" und "Cyste" diesem histologischen Ergebnis gegenübergestellt werden müssen, ergibt sich eine Endsumme von 190. Dies entspricht einem Anteil an 472 von 40,3 %.

Cysten: Die höchste Treffsicherheit wurde in der Diagnostik von Cysten erreicht. Bei 62 histologischen Befunden wurden "Cyste(n)" oder "cystische Veränderungen" beschrieben, davon lautete 39 mal das cytologische Ergebnis "Cyste" oder "resorptive Vorgänge". Dies entspricht 62,9 %.

Entzündung: Bei den 26 histologischen Befunden mit den Diagnosen "mit Zeichen von Strumitis" oder einmal "unspezifische Entzündung" fanden sich in den zugehörigen cytologischen Präparaten in keinem Fall Hinweise auf eine solche Erkrankung. Klinisch bestand nur in dem einen Fall von "unspezifischer Strumitis" eine manifeste Entzündung.

Malignome: Von den 40 histologischen Befunden, die eine maligne Veränderung beschrieben, hatten 27 bereits im cytologischen Befund ein zumindest zweifelhaftes Resultat ergeben. Dies entspricht 67,5 % (= Sensitivität, s. Tab. 55, S. 80, und folgenden Text).
Bezieht man nicht auf jede Einzelpunktion, sondern auf die Patienten, so kommt man zum folgenden, klinisch relevanteren Ergebnis: Bei 17 von 21 Malignompatienten hatte sich bei der cytologischen Untersuchung ein zumindest zweifelhaftes Resultat ergeben. Dies entspricht 80,9 % (= Sensitivität, s. Tab. 54, S. 79, und folgenden Text).

Tab. 57: Gegenüberstellung von histologischem und cytologischem Befund bei 21 Malignompatienten

Nr.	Initialen	histologischer Befund	cytologischer Befund
1	S.R.	follikuläres Carcinom	IIIb: papilläres Carcinom?
2	P.A.	undifferenziertes Carcinom	IV: undifferenziertes Carcinom?
3	G.K.	follikuläres, z.T. onkocytäres Carcinom	IIIb: onkocytärer Tumor?
4	L.R.	onkocytäres Carcinom	IIIb: Onkocytom?
5	H.W.	Metastasen eines Bronchialcarcinoms	IV: undifferenzierte Tumorzellen
6	M.K.	follikuläres Carcinom	II: regressiv veränderte Thyreocytenverbände
7	B.M.	hochgradig entdifferenziertes Schilddrüsencarcinom	IV: Tumorzellen
8	K.A.	follikuläres, z.T. onkocytäres Carcinom	IIIb: onkocytärer Tumor?
9	W.R.	undifferenziertes Carcinom	IV: Tumorzellen
10	S.G.	teils follikuläres, teils papilläres Carcinom	IIIb: trabekuläre Neoplasie?
11	S.E.	noch umschriebenes, undifferenziertes Ca.	II: resorptive Vorgänge
12	B.R.	papilläres Carcinom	IIIb: tumorverdächtige Zellen
13	L.E.	onkocytäres Carcinom	II: resorptive Vorgänge
14	K.W.	Metastasen eines Cardiacarcinoms	IV: Tumorzellkomplexe
15	H.N.	teils papilläres, teils follikuläres Ca.	IV: undifferenziertes Carcinom?
16	Z.M.	PE: Becken- und Weichteilmetastase eines papillären Schilddrüsencarcinoms	IV: Tumorzellen eines differenzierten Schilddrüsencarcinoms
17	M.B.	follikuläres Carcinom	II: regressive Vorgänge
18	H.J.	follikuläres Carcinom	IV: zahlreiche Ca.zellen
19	H.W.	Metastasen eines Rectumcarcinoms	IIIb: zweifelhafte Dignität, eine tumorverdächtige Zelle
20	V.W.	follikuläres Carcinom	IIIb: zweifelhafte Dignität, Verdacht auf follikuläre Prolif.
21	L.U.	follikuläres Carcinom	IIIa: zweifelhafte Dignität

Tab. 57 (S. 85) zeigt die Gegenüberstellung von histologischem und cytologischem Befund im genauen Wortlaut bei den 21 Malignompatienten. In 4 Fällen wurde sogar der Tumortyp cytologisch richtig erkannt.

7. DISKUSSION

7.1 Zu den Ergebnissen und Häufigkeiten im Patientengut

Die Aspirationspunktion der Schilddrüse mit nachfolgender cytologischer Auswertung wird seit April 1975 in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg routinemäßig angewendet. Vorher erfolgte die Punktion nur in besonderen Verdachtsfällen. Innerhalb von 13 Monaten (April 1975 - Mai 1976) wurde die Aspirationspunktion an 1 067 Patienten 1 739 mal vorgenommen. Durch die schnell und ohne großen technischen Aufwand durchführbare Punktion wird die ambulante Untersuchung nur unwesentlich verlängert.

Die Schilddrüsenpunktion zieht nur selten Komplikationen nach sich. Von 438 befragten Patienten gaben nur 20 (siehe Tab. 34, S. 64) leichtere Nachwirkungen wie Schmerz, Schluckbeschwerden und "Ziehen", sowie in 4 Fällen ein Hämatom an.

Andere Autoren beschreiben unerwünschte Nachwirkungen noch seltener (31,32,146,183). GALVAN und POHL (49) beobachteten zweimal eine deutliche Vergrößerung des punktierten Knotens, wahrscheinlich auf Grund einer Nachblutung. DABELS et al. (20), KIRSTAEDTER et al. (82) und MILLER et al. (109) stellten keinerlei Komplikationen fest.

Der Geschlechtsquotient (Frauen : Männer) bei den 1 067 Ambulanzpatienten von 5,1 : 1 und bei den 21 Malignompatienten von 2,5 : 1 steht in Einklang mit den Literaturangaben, daß Knotenstrumen bei Männern relativ häufiger maligne sind.

Die Altersverteilung bei den 21 Malignompatienten (siehe Tab. 40, S. 68) zeigt, daß auch jüngere Erwachsene vom Schilddrüsenmalignom betroffen sind. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 5 von den 21 durch die Feinnadelpunktion diagnostizierten Malignompatienten jünger als 40 Jahre. Dies

steht in Übereinstimmung zu Literaturangaben, die zwar eine Zunahme des Schilddrüsenmalignoms mit steigendem Lebensalter beschreiben (12,141), aber auch von einem zweiten Altersgipfel bei jüngeren Erwachsenen berichten (90).

Von den 1 067 Patienten wiesen 722 "kalte" Knoten auf, dies entspricht 67,7 %. Der "kalte" Knoten ist auch bei anderen Autoren mit zunehmendem Lebensalter relativ häufiger (siehe Tab. 37, S. 66).

In Übereinstimmung mit Literaturangaben (siehe Tab. 6, S. 20) ergibt sich auch in unserem Patientengut eine Abhängigkeit der Malignomrate des "kalten" Knotens von der Knotenzahl. Von 345 solitären "kalten" Knoten waren 3,8 % maligne, von 377 "kalten" Knoten in einer multinodösen Struma 1,3 %.

Die Malignomrate bei allen 722 Patienten mit "kalten" Knoten beträgt 2,5 %; dies ist im Vergleich mit Literaturangaben (siehe Tab. 5, S. 18), die zwischen 5,5 % und 58,3 % liegen, die bei weitem niedrigste. Die Ursache hierfür dürfte in der geringeren Präselektion des Patientengutes liegen, da beim vorliegenden Patientengut der Knoten bzw. die Verdichtung für die Schilddrüsenpunktion unabhängig vom Speicherverhalten das einzige Auswahlkriterium darstellte. In neueren Literaturangaben ist die Malignomrate des "kalten" Knotens in der Regel niedriger als in älteren Arbeiten; dies ist auf die zunehmende Verbreitung nuklearmedizinischer und cytologischer Schilddrüsendiagnostik und die damit bedingte Erfassung von größeren, unselektionierten Patientenkollektiven zurückzuführen.

Unter den 21 Schilddrüsenmalignomen befanden sich zur Hälfte follikuläre Carcinome. Die andere Hälfte verteilt sich auf papilläre Carcinome, undifferenzierte Carcinome und Metastasen.

Wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer malignen Struma gibt in besonderem Maße bereits die klinische Untersuchung. Beim obigen Patientengut wurde die Aussagekraft einiger kli-

nischer Befunde in der Malignomdiagnostik mit Hilfe des Vierfelder-χ^2-Tests statistisch geprüft.
Es zeigte sich, daß beim Vorliegen von harten Schilddrüsenknoten und eingeschränkt verschieblicher Schilddrüse erwartungsgemäß signifikant häufiger eine maligne Struma vorkommt. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten (P) hierfür lagen unter 0,0005 bzw. 0,005.
Das Ergebnis bei der Prüfung der Korrelation zwischen Schilddrüsenwachstum innerhalb eines Jahres und Auftreten eines Schilddrüsenmalignoms war überraschend: Zwar spricht eine überwiegende Wahrscheinlichkeit für eine positive Korrelation, ist aber bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von unter 0,10 statistisch nicht signifikant. Dabei wird in der Literatur gerade das schnelle Wachstum der Schilddrüse als einer der wichtigsten Hinweise auf das Vorliegen einer malignen Struma immer wieder herausgestellt.

Bei der statistischen Überprüfung ergab sich kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen druckschmerzhafter Schilddrüse bzw. Rezidivstruma und dem Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms; die Irrtumswahrscheinlichkeiten (P) lagen unter 0,5 bzw. 0,7. Auch in der Literatur wird der Druckschmerzhaftigkeit kein besonderes Gewicht in der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms beigemessen.

Dagegen wird im Schrifttum (siehe Tab. 9, S. 32) immer wieder auf die erhöhte Koinzidenz zwischen Rezidivstruma und Schilddrüsenmalignom hingewiesen; dies wird ursächlich bei ungenügender Substitution nach Strumektomie in einer erhöhten TSH-Inkretion gesehen.

Durch die anamnestischen und klinischen Merkmale können die Schilddrüsenpatienten in die Gruppen "klinischer Malignomverdacht" und "kein Malignomverdacht" aufgeteilt werden. Die Korrelation zwischen der Risikogruppe "klinischer Malignomverdacht" und dem Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms ist statistisch hochsignifikant, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) liegt unter 0,0005. Die Bedeutung einer

gründlichen Anamnese und klinischen Untersuchung in der Diagnostik der malignen Struma ist damit offenkundig.

7.2 Zum Vergleich von cytologischem und histologischem Befund

Bei 6,8 % der 1 067 Patienten konnte durch die Aspirationspunktion der Schilddrüse kein cytologisch verwertbares Material gewonnen werden; bei weiteren 6,9 % erhielt man durch die Aspirationspunktion so spärliches Material, daß es für einen eindeutigen Befund nicht ausreichte (siehe Tab. 52, S. 77). Diese Zahlen stehen in gutem Einklang mit Literaturangaben (siehe Tab. 7, S. 22), vor allem von größeren Untersuchungsreihen. Die Angaben für nicht verwertbare Punktionen schwanken bei den sieben Publikationen, die mehr als 800 Patienten berücksichtigten, zwischen 7,0 % und 17,5 %.

Bei 519 von den 1 067 Patienten empfahlen wir die Schilddrüsenoperation. Die Indikation stellte sich aus dem ganzen Spektrum der Schilddrüsenerkrankungen; bei 16 Patienten war ein verdächtiger cytologischer Befund die alleinige Indikation für den Eingriff, bei 35 Patienten trug sie zur Operationsempfehlung wesentlich bei (siehe Tab. 53, S. 78). Bei allen 21 an einem Schilddrüsenmalignom erkrankten Patienten wurde die Operationsindikation dringlich gestellt.

Bei 314 von den 519 Patienten, denen die Operation empfohlen worden war, wurde der Eingriff vorgenommen. Dies entspricht 60,5 %, eine Häufigkeit, die überraschend hoch liegt und die für einen guten Kontakt mit den behandelnden Ärzten spricht.
Durch die Operation konnte bei den 314 Patienten ein histologischer Befund erhalten und dem cytologischen Befund gegenübergestellt werden.

7.2.1 Vergleich bei gutartigen Veränderungen

Bei dem histologischen Befund regressive Veränderungen war die Übereinstimmung mit dem cytologischen Befund mäßig. Nur in 40,3 % der histologisch geklärten Fälle mit der verbalen Beschreibung "regressive Veränderungen" tauchte dieser oder ein adäquater Terminus bereits im cytologischen Befund auf. DROESE und KEMPKEN (31) sehen eine besondere Stärke der Cytologie im Nachweis von regressiven Veränderungen.

Gute Ergebnisse wurden bei der cytologischen Erkennung des Vorliegens von Cysten erreicht. Bei vielen Patienten wurde bei der Punktion Flüssigkeit - maximal waren es 110 ml - gewonnen und damit die Cyste schon makroskopisch erkannt. Bei der histologischen Diagnose "Cyste" wurde dies bereits cytologisch mit den Worten "Cyste" oder "resorptive Vorgänge" in 62,9 % der Fälle präoperativ diagnostiziert. Dies steht in Einklang mit Literaturangaben, die eine besondere Treffsicherheit beim Nachweis von Cysten beschreiben (31, 146,183) oder diese gar als Therapie empfehlen (48,153). Der "harmlose" Befund "Cyste" kann die auf Grund der Szintigraphie unsichere Diagnose durch einen direkten Beweis unterstützen und dadurch den therapeutischen Plan beeinflussen.

Ungünstig waren die Ergebnisse, mit Hilfe der Cytologie eine Entzündung zu erkennen. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß nur ein einziger histologischer Befund "unspezifische Entzündung" lautete und sonst nur noch in 25 Fällen die Formulierung "mit stellenweiser Begleitstrumitis" auftrat. Bei diesen Fällen wurden cytologisch niemals Entzündungszeichen diagnostiziert. Allerdings war dies nur in dem einen Fall von "unspezifischer Entzündung" zu erwarten, so daß wegen der geringen Fallzahl keine Stellung genommen werden kann.
Viele Untersucher beschreiben die Stärke der Cytologie gerade bei der Erkennung von Entzündungen, vor allem bei un-

klaren klinischen Symptomen und keinen richtungsweisenden Laborwerten (29,122,123). DROESE und KEMPKEN (31) sehen in der morphologischen Sicherung einer Thyreoiditis eine Domäne der Punktionscytologie, wobei sich die einzelnen Formen gut gegeneinander abgrenzen lassen. SCHLEUSENER et al. (144) zeigen sich besonders von der Treffsicherheit bei der akuten und bei der HASHIMOTO-Thyreoiditis beeindruckt. WOENCKHAUS (178) konnte mit Hilfe der Aspirationspunktion Schilddrüsenentzündungen dreimal so häufig wie ohne Cytologie diagnostizieren.

7.2.2 Vergleich bei bösartigen Veränderungen

Bei 72 von den 1 067 Patienten (= 6,7 %) lieferte die cytologische Untersuchung hinsichtlich der Frage nach einem malignen Tumor ein zweifelhaftes oder positives Ergebnis. Der Befund ergab bei 64 Patienten "zweifelhafte Zellen" (= Cytologie III), bei 8 Patienten "Tumorzellen" (= Cytologie IV).

Bei allen 8 Patienten mit dem cytologischen Befund "Tumorzellen" konnte ein Malignom bestätigt werden. Somit ergab der cytologische Befund IV keine falsch positiven Diagnosen.
Bei den 64 Patienten mit den cytologischen Befunden "III a und b" sind die Verhältnisse anders. Dies ist offensichtlich darauf zurückzuführen, daß der Befund IIIa bereits für jede zweifelhafte Zelle, für jede Atypie, also beim geringsten Verdacht und sogar bei erwiesenen artifiziellen Veränderungen vergeben wurde. Infolge dieser äußerst vorsichtigen Einordnung ergab sich bei den 41 Patienten mit dem cytologischen Befund IIIa naturgemäß ein relativ hoher Prozentsatz von Patienten, bei denen die Schilddrüsenoperation nicht durchgeführt wurde (n = 22). Im Vergleich dazu wurden von den 23 Patienten mit dem cytologischen Befund IIIb nur 4 nicht operiert.

Die Wertigkeit der cytologisch als zweifelhaft befundeten Veränderungen konnte also bei insgesamt 26 Patienten nicht

überprüft werden. Davon verweigerten 8 die Operation, 3 verstarben vor der Operation (67-, 74-, 78-jährig) und wurden nicht obduziert, und bei 15 Patienten wurde von den behandelnden Fachärzten der Eingriff nicht empfohlen. Dies beruhte zweimal auf internistischen Kontraindikationen, häufiger aber hielten die Fachärzte bei klinisch und szintigraphisch unverdächtiger Struma strenge Kontrollen für ausreichend. Zweimal erfuhr der Cytologe erst nach der Befundung von einer Vorbehandlung durch Thyreostatika (Favistan^{R}) und konnte dadurch rückblickend die zellulären Polymorphien und Atypien erklären.

Von den 38 histologisch geklärten Fällen mit dem cytologischen Befund "III" erwiesen sich 9 als Malignome (einmal IIIa, achtmal IIIb), dies entspricht 24 %. Von diesen 38 Patienten wurden 7 allein auf Grund des cytologischen Befundes operiert. Dabei fanden sich 2 Malignome. Diesen Patienten wäre durch das Ergebnis der anderen Untersuchungsmethoden die Operation nicht empfohlen worden. Bei den übrigen Patienten lagen neben dem suspekten cytologischen Befund weitere Operationsindikationen wie rasch wachsender "kalter" Knoten oder klinischer Malignomverdacht vor.

Bemerkenswert ist, daß von den 21 Malignomen 4 durch die cytologische Untersuchung nicht erkannt wurden. Dabei handelte es sich um ein undifferenziertes und um drei follikuläre Carcinome.
Das lag einmal daran, daß die Punktionsnadel den carcinomatösen Bereich nicht erreichte; möglicherweise war dies auch beim zweiten Patienten der Fall.

- Einmal befand sich der "kalte" Knoten im linken Schilddrüsenlappen und wurde punktiert, das Carcinom hatte sich aber im rechten, normal speichernden Lappen entwickelt. Präoperative cytologische Diagnose: Regressive Veränderungen.
- Einmal fand sich ein noch ganz umschriebenes, undifferenziertes Carcinom in einem kleinen Knoten. Präoperative cytologische Diagnose: Resorptive Vorgänge.

Zum anderen wurden, wie retrospektive Untersuchungen zeigten, die Tumorzellen als solche nicht erkannt.

- Es handelte sich bei dem einen Patienten um ein follikuläres, onkocytäres Carcinom. Die präoperative cytologische Diagnose lautete: Resorptive Vorgänge nach alter Blutung. Die gleichzeitig vorhandenen kleinkernigen Onkocyten wurden als reaktive, nicht aber als neoplastische Zellveränderungen aufgefaßt.
- Bei dem zweiten Patienten lag laut der histologischen Diagnose ein entweder multizentrisch entstandenes oder bereits innerhalb der Schilddrüse metastasierendes, hochdifferenziertes follikuläres Carcinom vor. Präoperativ wurden cytologisch regressive Veränderungen diagnostiziert; die im Ausstrich vorhandenen follikulären Thyreocytenverbände wurden nicht als neoplastisch erkannt.

Alle vier Patienten wurden wegen anderer Indikationen (einmal autonomes Adenom, dreimal "kalter" Knoten) trotzdem operiert, worauf die Malignität histologisch festgestellt wurde.
Natürlich könnten unter den 995 Patienten, deren Punktatausstriche als unzureichend oder unverdächtig beurteilt wurden, ebenfalls Schilddrüsenmalignome aufgetreten sein. Der Abteilung für Nuklearmedizin ist jedoch bei der guten Kommunikation mit den Patienten und deren Hausärzten kein solcher Fall bekannt geworden.

Bei den 21 Malignompatienten hatte sich bei der cytologischen Untersuchung achtmal ein positives, neunmal ein zweifelhaftes bzw. tumorverdächtiges und viermal ein negatives Resultat ergeben. Dies entspricht einer Sensitivität von 81 %, die Spezifität beträgt 90 %. Im Vergleich mit Literaturangaben (siehe Tab. 8, S. 23) liegt vor allem die Spezifität recht hoch, während die Sensitivität um ca. 10 % hinter dem Durchschnitt der Angaben zurückbleibt.

7.3 Vorteile und Grenzen der Aspirationspunktion

Die potentielle Malignität eines "kalten" Strumaknotens, sein gehäuftes Vorkommen vor allem im Strumaendemiegebiet und die dabei insgesamt relative Seltenheit von Schilddrüsenmalignomen machen eine einfach durchzuführende morphologische Differenzierungsmethode notwendig (79).
Hier schließt die Aspirationspunktion der Schilddrüse mit nachfolgender cytologischer Auswertung eine wichtige diagnostische Lücke. In Kombination mit anamnestischen und klinischen Merkmalen sowie der Szintigraphie ist die Aspirationscytologie fähig, verdächtige Bezirke einer direkten zusätzlichen Abklärung zu unterziehen.

Die Aspirationspunktion ist nur mit einem vernachlässigbar geringen Risiko verbunden, zumal gerade die vergrößerte Schilddrüse und besonders umschriebene knotige Veränderungen leicht zu treffen sind. Die Punktion ist ambulant möglich, schnell durchführbar und praktisch ohne Komplikationen und Nachwirkungen (178). In einer Sitzung können mehrere Bereiche punktiert werden, dies ist beliebig oft wiederholbar (32). Demzufolge erhöht sich die diagnostische Sicherheit (173). Da die Aspirationspunktion Kosten und Aufwand größerer diagnostischer Eingriffe erspart (37), ist sie sogar im Rahmen von Reihenuntersuchungen als Screening-Methode in Kropfendemiegebieten anwendbar (124, 174).
Die Aspirationscytologie gewinnt auf Grund ihrer recht großen Aussagekraft zunehmend an Bedeutung (179), vor allem in der Diagnostik von Malignomen. Die Treffsicherheit ist recht hoch. In unserem Patientengut wurden 81 % der operativ bestätigten Malignome cytologisch zumindest als suspekt beurteilt. Die Angaben hierfür schwanken in der Literatur zwischen 33 % und 97 % (siehe Tab. 8, S. 23).
Nach skandinavischen Autoren führt die Aspirationspunktion zu gleich guten oder besseren Ergebnissen als die Grobnadel- bzw. Stanzbiopsie (80).

Somit ist die Tumorcytologie der Schilddrüse in der Lage, die Verdachtsdiagnose eines malignen Tumors zu erhärten bzw. oft sogar definitiv zu stellen (80).

Neben der grundlegenden Frage der Gut- oder Bösartigkeit besteht die Aufgabe der Cytodiagnostik in der Vermittlung wichtiger Informationen, die in der Planung des therapeutischen Vorgehens von ausschlaggebender Bedeutung sind (136). Sie kann die Dringlichkeit des Eingriffs bestimmen und weitere präoperative Abklärungen, besonders hinsichtlich Metastasen, veranlassen (136). Die Aspirationscytologie erspart bei inoperablen Malignompatienten die Probeexcision oder -punktion; sie kann eine Metastasierung in die Schilddrüse aufdecken und bei Metastasierung in andere Organe zum Verzicht auf eine Operation beitragen (136). Bei operablen Malignompatienten kann mit dem Chirurgen das Ausmaß des Eingriffs besprochen werden. Hierdurch wird meist das Risiko einer zu radikalen Operation oder einer Re-Operation verringert (152). Die verbesserte Planung operativer Eingriffe ist z.B. durch die Schnellschnittuntersuchung möglich, der gegebenenfalls die Thyreoidektomie in der gleichen Sitzung angeschlossen werden kann. Die präoperative Cytodiagnostik ermöglicht somit eine differenzierte Kropfchirurgie.

Bei jedem cytologisch suspekten Befund sollte unbedingt eine operative Klärung angestrebt werden. Durch das planmäßige Einsetzen der Aspirationscytologie bei "kalten" Knoten kann die Zahl der zu operierenden Patienten erheblich reduziert werden. PFANNENSTIEL (122) hält die Operation sogar nur mehr bei jedem zehnten Fall für erforderlich.

Im Endemiegebiet könnte ohne die cytologische Untersuchung von "kalten" Knoten die anfallende Anzahl an Operationen kaum bewältigt werden (46). Nach GALVAN (47) wäre dann jeder zweite Kropfpatient, unabhängig von Alter und Beschwerden, einer Operation zuzuführen.

Bei ungenügender Materialgewinnung, bei schwieriger cytologischer Beurteilung und selbst bei unverdächtigem cytologischem Befund ist die Operationsindikation in erster Linie nach den klinischen Kriterien zu stellen (10,168).

Nach KIRSTAEDTER (80) dagegen erscheint es vertretbar, bei unverdächtigem cytologischem Befund die Operationsindikation nicht zu stellen, da bei Risikopatienten die Operationsmortalität bei 1 % liegt.

Des weiteren soll die Aspirationscytologie nach Aussagen einiger Autoren Längsschnittbeobachtungen im spontanen Ablauf von Erkrankungen oder nach speziellen therapeutischen Maßnahmen ermöglichen, sowie mit Verlaufsstudien Einblick in Entzündungsabläufe geben (80,144,173).

Eine akute Thyreoiditis, die zur Abszedierung neigt, kann das Punktionsrisiko hinsichtlich einer entzündlichen Umgebungsreaktion erhöhen (174). Tuberkulöse Entzündungsherde neigen zur Fistelbildung. Die Punktion eines verkäsenden Herdes wird daher abgelehnt (174).
Ein vieldiskutiertes Problem ist das Risiko der Tumorzellverschleppung. Es ist sicher geringer als bei Stanzbiopsien, Probeexcisionen oder Resektionen (31), denn die meisten in den Stichkanal verschleppten Tumorzellen werden bei der Aspiration abgesaugt (152) oder werden mit hoher Sicherheit durch die nachfolgende Operation entfernt (67, 124). In der Literatur wurde niemals eine Tumoraussaat beobachtet (20,35,82,109). ZAJICEK (185) und GRUNDMANN (56) sind an Hand ausführlicher Literaturübersichten der Meinung, daß eine Warnung vor Probepunktionen von bösartigen Tumoren aller Organe ungerechtfertigt ist.

Kontraindikationen für die Aspirationspunktion stellen nur ernste hämorrhagische Diathesen, sowie eine Trachelakompression hohen Grades mit möglicher Tracheomalazie dar (155). Auch bei antikoagulierten Patienten besteht keine Gefahr einer größeren Blutung (89). Liegt ein ausgeprägtes

Lungenemphysem vor, so ist bei der Punktion im Bereich der unteren Schilddrüsenpole Vorsicht geboten (174).

Obwohl die Aspirationscytologie viele Informationen über den Tumortyp und dessen Differenzierungsgrad geben kann, erreicht sie nicht die Verläßlichkeit und die Aussagekraft der histologischen Untersuchung. Eine oft verhängnisvolle Fehlerquelle der cytologischen Beurteilung liegt dabei in den Folgen einer Vorbehandlung der Patienten mit Thyreostatika, mit Röntgenstrahlen und mit Radiojod, falls dies dem Cytologen nicht bekannt ist (94). Diese Vorbehandlungen bedingen erhebliche Kernanomalien, die auch histologische Probleme aufwerfen können. Darüber hinaus sind auch bei Entzündungen und degenerativen oder sklerosierenden Veränderungen so starke Zellanomalien möglich, daß sich cytologisch ein malignitätsverdächtiges Bild ergibt.

Somit erfordert die Aspirationspunktion mit nachfolgender cytologischer Auswertung ein genaues Wissen um Möglichkeiten und Grenzen dieser Methode. Sie ist ein Verfahren, das die anderen Untersuchungsmethoden ergänzt (171), ohne diese verdrängen oder ersetzen zu wollen (74,179). Somit kann sie nicht oder nur gelegentlich einmal von sich aus alleine die Indikation für weiterreichende therapeutische Maßnahmen stellen. Ihre Stärke liegt in der Differentialdiagnostik des "kalten" Schilddrüsenknotens - und hier besonders in der Früherkennung von Malignomen. Sie ist neben der In-vitro- und In-vivo-Funktionsdiagnostik und der Lokalisationsdiagnostik mit Radionukliden die dritte diagnostische Dimension, um dem Patienten eine optimale Therapie zu gewährleisten (74).

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Wertigkeit der Aspirationspunktion mit nachfolgender cytologischer Auswertung in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Es wird die geschichtliche Entwicklung und Methodik dieses Untersuchungsverfahren beschrieben. In einer umfangreichen Literaturübersicht wird die Bedeutung der Cytologie für die Differentialdiagnose des szintigraphisch "kalten" Knotens und besonders hinsichtlich der Frühdiagnostik des Schilddrüsenmalignoms diskutiert.

Die Indikation zur Aspirationspunktion wurde bei jeder palpablen Veränderung der Schilddrüse - unabhängig vom Speichermuster - sowie beim "kalten" Bezirk und druckschmerzhafter Schilddrüse gestellt.
Es wurden an 1 067 Patienten insgesamt 1 739 Aspirationspunktionen vorgenommen und die Ausstriche einer cytologischen Untersuchung zugeführt. Auf Grund fehlender oder nicht ausreichender Materialgewinnung konnten die Punktate von 13,7 % der Knotenpunktate nicht beurteilt werden, in 79,6 % der Fälle waren sie unverdächtig, in 6,0 % der Fälle zweifelhaft, und in 0,7 % der Fälle zeigten sie Tumorzellen.

Bei 314 von insgesamt 1 067 feinnadelpunktierten Schilddrüsenpatienten wurde eine Strumaresektion durchgeführt. Es fanden sich bei 21 Patienten maligne Veränderungen der Schilddrüse. Dabei handelte es sich um 10 follikuläre Carcinome, 4 papilläre Carcinome, 4 undifferenzierte Carcinome sowie 3 Patienten mit Metastasierung in die Schilddrüse.
Von den 722 Patienten mit szintigraphisch "kalten" Knoten waren 18 an einem bösartigen Schilddrüsentumor erkrankt, dies entspricht einer Malignomrate von 2,5 %. Bezieht man

dies auf die 345 solitären "kalten" Knoten, so ergibt sich eine Malignomrate von 3,8 %. Diese Häufigkeiten liegen im Vergleich mit Literaturangaben relativ niedrig; dies dürfte auf die nur geringe Präselektion des Patientengutes zurückzuführen sein.

Bei den 314 operierten Patienten konnte der histologische Befund mit der präoperativen cytologischen Diagnose verglichen werden.
Von den gutartigen Schilddrüsenerkrankungen wurden Cysten am besten erkannt, die meisten bereits klinisch bei der Punktion oder durch die cytologische Untersuchung (62,9 %). Bei regressiv veränderter Schilddrüse war mit 40,3 % die Übereinstimmung mäßig.
Bei allen 8 Patienten mit dem cytologischen Befund "maligne Tumorzellen (IV)" konnte histologisch ein Malignom bestätigt werden. Von den insgesamt 64 Patienten mit dem cytologischen Befund "zweifelhafte Zellen, III (41 mal IIIa, 23 mal IIIb)" wurden 38 operiert (je 19 mal IIIa und IIIb). Darunter fanden sich 9 Malignome. Bei 15 Patienten hielten die behandelnden Ärzte die Operation nicht für dringend notwendig; 8 verweigerten den Eingriff, und 3 verstarben vor der Operation an einer anderen Erkrankung.

Cytologisch wurden 4 der 21 Malignome nicht erkannt, dies ergibt eine Sensitivität von 81 %; die Spezifität lag bei 90 %. Falsch negative Befunde wurden nachträglich weder von Patienten noch über Hausärzte bekannt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluß zu, daß die Aspirationscytologie der Schilddrüse eine relativ hohe Treffsicherheit erreicht. Durch diese risikoarme Untersuchung können Malignome früher erfaßt und die Indikationsstellung zur Operation sowie die Operationsplanung erleichtert werden.

9. STATISTISCHER ANHANG

9.1 Vertrauensbereiche

Sehr oft werden in der Literatur prozentuale Häufigkeiten von Symptomen oder Befunden angegeben, ohne daß deren Zuverlässigkeit beurteilt werden kann. Soweit in den Originalquellen Fallzahlen vorlagen, wurden deshalb von uns die 95 %-Vertrauensbereiche ermittelt. Dies geschah mit Hilfe der "exakten Vertrauensgrenzen für die Binomialverteilung" (134). Auf diese Weise kann die Übereinstimmung bzw. Nichtübereinstimmung unterschiedlicher Literaturangaben gut überblickt werden. Auch eigene Ergebnisse lassen sich durch Angabe des 95 %-Vertrauensbereichs besser in ihrer Aussagekraft beurteilen.

9.2 Diagnostische Aussagekraft von Befunden

Zur quantitativen Beschreibung der diagnostischen Wertigkeit und zum Vergleich der klinischen Bedeutung von Befunden benötigt man definierte Wahrscheinlichkeitsbegriffe wie Sensitivität (Sensibilität) und Spezifität. Diese Begriffe sollen hier am allgemeinen Fall einer Vierfeldertafel mit den beiden Alternativmerkmalen "Krankheit" (mit den Ausprägungen nein bzw. ja) und "Befund" (mit den Ausprägungen negativ bzw. positiv) erklärt werden. In diese Vierfeldertafel werden die beobachteten absoluten Häufigkeiten eingetragen. Als Referenzwerte für das Vorliegen der Krankheit dienen die Ergebnisse der histologischen Untersuchung.

Tab. 57: Diagnostische Entscheidungsmatrix

Krankheit / Befund	nein	ja	Summe
negativ	A richtig negativ	B falsch negativ	A + B
positiv	falsch positiv C	richtig positiv D	C + D
Summe	A + C	B + D	Gesamt- summe

9.2.1 χ^2 - Test

Zunächst muß mittels des χ^2-Tests geprüft werden, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen Befund und Krankheit anzunehmen ist. Die zu prüfende Nullhypothese lautet: es besteht kein Zusammenhang. Geprüft wird auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 5\ \%$).

9.2.2 Sensitivität

Unter der Sensitivität versteht man die Zahl richtig positiver Befunde unter den tatsächlich Kranken.

$$\text{Sensitivität} = \frac{D}{B + D}$$

Eine Methode ist um so sensitiver, je geringer die Rate falsch negativer Befunde $= \frac{B}{B + D} = (1 - \text{Sensitivität})$ ist.

9.2.3 Spezifität

Unter der Spezifität versteht man den Anteil richtig negativ erfaßter Nichtkranker unter allen Nichtkranken des Untersuchungsguts.

$$\text{Spezifität} = \frac{A}{A + C}$$

Eine Methode ist um so spezifischer, je geringer die Rate falsch positiver Befunde = $\frac{C}{A + C}$ = (1 - Spezifität) ist.

9.2.4 "Befund-Gewicht"

Unter dem "Befund-Gewicht" verstehen wir die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Krankheit bei positivem Befund.

$$\text{"Befund-Gewicht"} = \frac{D}{C + D}$$

Alle drei genannten Definitionen sollten eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit aufweisen, d.h. möglichst nahe bei 100 % liegen.

An dieser Stelle möchte ich dem Referenten,

Herrn Professor Dr.med. Wilhelm Börner,

für die freundliche Überlassung des Themas, für die Erlaubnis, an seiner Abteilung arbeiten zu dürfen sowie für sein großzügiges Verständnis und sein großes persönliches Engagement bei Problemen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr.med. Hans-Achim Müller

möchte ich für seine wertvollen Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit, vor allem in den Teilen mit Bezug zur Pathologie und für die vielen nützlichen Hinweise auf relevante Literaturstellen, danken.

Viel zum Gelingen der Arbeit trug

Herr Akademischer Direktor Diplom-Physiker Erich Moll

bei, der vor allem bei statistischen und biomathematischen Fragen immer hilfreich zur Seite stand.

Alle technisch-organisatorischen Schwierigkeiten und Sachprobleme konnten durch Rücksprache mit

Herrn Dr.med. Günter Ruppert

stets rasch beseitigt werden.

Für eine letzte kritische Durchsicht des Konzepts möchte ich

Herrn Dr.med. Christoph Reiners

danken.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ACKERMAN, N.B., SHAHON, D.B., MARVIN, J.F.
The diagnosis of thyroid cancer with radioactive phosphorus
Surgery 47 (1960) 615-622

2 AKIMOVA, R.N., GANINA, K.P., ZOTIKOV, L.A., KULIK, G.J.
Results of a biochemical, histochemical and ultrastructural study of the thyroid gland in the process of experimental cancerogenesis
in: W. HEINEMANN (Hrsg.): Thyroid cancer
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1969 149-154

3 ATAY, Z., LANG, W., GEORGII, A.
Die Klassifikation von Schilddrüsencarcinomen durch die Cytologie
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 376

4 ATTIE, J.N.
The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules
Surgery 47 (1960) 611-614

5 BAKER, H.W.
Anaplastic thyroid cancer twelve years after radioiodine therapy
Cancer 23 (1969) 885-890

6 BEYER, J.
Klinik der Struma maligna
Endokrinologisch-Chirurgisches Symposium der Chirurgischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz, 2.-4.6.1977

7 BÖCKER, W.
Zur formalen Pathogenese des primären Plattenepithelcarcinoms der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 490

8 BÖRNER, W.
Persönliche Mitteilung

9 BÖRNER, W.
Methoden zur Diagnostik des Solitärknotens der Schilddrüse
Med. Welt 27 (1976) 1611-1617

10 BÖRNER, W., EICHNER, R., REINERS, CHR., RUPPERT, G., SCHAFFHAUSER, R., SEYBOLD, K.
Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms
Therapiewoche 28 (1978) 9272-9291

11 BÖRNER, W., EMRICH, D., HORSTER, F.A., KLEIN, E., PFANNENSTIEL, P., REINWEIN, D.
Diagnostik und Therapie des Solitärknotens der Schilddrüse
Med. Welt 28 (1977) 721-727

12 BÖRNER, W., LAUTSCH, M., MOLL, E., ROMEN, W.
Die diagnostische Bedeutung des "kalten Knotens" im Schilddrüsenszintigramm
Med. Welt 17 (1965) 892-897

13 BORM, D., FLEISCHER, B.
Der kalte Schilddrüsenknoten. Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 717-721

14 BUBENHOFER, R., HEDINGER, CHR.
Schilddrüsenmalignome vor und nach der Einführung der Jodsalzprophylaxe
Schweiz. Med. Wschr. 107 (1977) 733-741

15 CLARK, D.E.
Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents
J. Am. Med. Ass. 159 (1955) 1007-1009

16 COHNHEIM, J.
Einfacher Gallertkropf mit Metastasen
Virchows Arch. Path. Anat. 68 (1876) 547-554

17 COLE, W.H., MAJARAKIS, J.D., SLAUGHTER, D.P.
Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter
J. Clin. Endocrinol. 9 (1949) 1007-1011

18 COPE, O., DOBYNS, B.M., HAMLIN, E.jr., HOPKIRK, J.
What thyroid nodules are to be feared?
J. Clin. Endocrinol. 9 (1949) 1012-1022

19 CROCKFORD, B.M., BAIN, G.O.
Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid
Can. Med. Ass. J. 110 (1974) 1029-1032

20 DABELS, J., SCHULZ, K., PIETSCH, P., SIEVERS, P., KONRAD, H.
Die Stellung der Nadelbiopsie mit nachfolgender zytomorphologischer Untersuchung in der Schilddrüsendiagnostik
Zschr. Gesamte Inn. Med. 26 (1971) 783-787

21 De GROOT, L.J.
Thyroid carcinoma
Med. Clin. North America 59 (1975) 1233-1246

22 DESAIVE, P.
Der Krebs der Schilddrüse
Dtsch. Med. J. 8 (1957) 310-317

23 DINSMORE, R.S., DEMPSEY, W.S., HAZARD, J.B.
Lymphosarcoma of the thyroid
J. Clin. Endocrinol. 9 (1949) 1043-1047

24 DOBYNS, B.M., SKANSE, B., MALOOF, F.
A method for the preoperative estimation of function in thyroid tumours: its significance in diagnosis and treatment
J. Clin. Endocrinol. 9 (1949) 1171-1184

25 DOBYNS, B.M., VICKERY, A.L., MALOOF, F., CHAPMAN, E.M.
Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man
J. Clin. Endocrinol. 13 (1953) 548-567

26 DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage
Geigy Basel 1968

27 DROESE, M.
Zytologische Erfassung follikulärer Schilddrüsenkarzinome durch Feinnadelpunktion
Med. Klin. 71 (1976) 908-911

28 DROESE, M.
Stellenwert der Zytologie in der Diagnostik von Schilddrüsentumoren
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 283-286

29 DROESE, M.
Methodische Gesichtspunkte und Treffsicherheit der Feinnadelpunktion der Schilddrüse
Nuklearmediziner 2 (1979) 111-119

30 DROESE, M.
Aspirationszytologie der Schilddrüse
Schattauer Stuttgart - New York 1979

31 DROESE, M., KEMPKEN, K.
Die Feinnadelpunktion in der Schilddrüsendiagnostik
Med. Klin. 71 (1976) 229-234

32 DROESE, M., SCHAUER, A., EMRICH, D.
Punktionszytologie der Schilddrüse
Dtsch. Ärztebl. 73 (1976) 1739-1744

33 EGLOFF, B.
Nicht-epitheliale Geschwülste der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 209-224

34 EHEMANN, V., TSCHAHARGANE, C., GOERTTLER, KL., HAAG, D.
Tumordiagnostik in der Schilddrüse mittels Impuls-cytophotometrie und Zell-Sorting
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 295-298

35 EINHORN, J., FRANZEN, S.
Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease
Acta Radiol. 58 (1962) 321-336

36 ENDERLIN, F.
Endokrinologische Chirurgie
in: M. ALLGÖWER (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Chirurgie
Springer Berlin - Heidelberg - New York 1976 292-317

37 ENGEL, W.
Katamnestische Untersuchungen zu 1127 zytologischen Aspirationsbiopsien kalter Schilddrüsenknoten bei 913 Patienten
Inaug. Diss. Berlin 1972

38 ESPOSTI, P.-L., LÖWHAGEN, T.
Punktionscytologie der Schilddrüse
1. Fortbildungstagung für klinische Zytologie
München, 9.-14.10.1972

39 FINSTERER, H., PRECHTEL, K., JUNGINGER, TH.
Zytologische Differentialdiagnose maligner Schilddrüsenerkrankungen (Vergleich zwischen Punktionszytologie und Histologie)
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57 (1973) 338-342

40 FRANKE, H.
Manuskript und Vortrag - Stilfibel für Mediziner
Thieme Stuttgart 1969

41 FRANSSILA, K.O.
Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid?
Cancer 32 (1973) 853-864

42 FRAZELL, E.L., FOOTE, F.W.jr.
The natural history of thyroid cancer
J. Clin. Endocrinol. 9 (1949) 1023-1030

43 FRAZELL, E.L., FOOTE, F.W.jr.
Papillary cancer of the thyroid
Cancer 11 (1958) 895-920

44 FREYSCHMIDT, P., FRANKE, H., HÄRING, R.
Das Schilddrüsenkarzinom
Dtsch. Med. J. 18 (1967) 542-547

45 FRIDRICH, R.
Besondere Gesichtspunkte bei der Diagnose und Therapie der Struma maligna
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 995-1001

46 FROHWEIN, V.
Differentialdiagnose des kalten Schilddrüsenknotens mit der Feinnadelbiopsie
Chir. Prax. 19 (1975) 431-450

47 GALVAN, G.
Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik kalter Strumaknoten im Strumaendemiegebiet
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 1631-1635

48 GALVAN, G., MAURER, H.
Entleerung von Strumazysten durch Feinnadelpunktion
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 829-830

49 GALVAN, G., POHL, G.
Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung von 2523 kalten Strumaknoten
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 2107-2110

50 GALVAN, G., POHL, G.
Die Abklärung kalter Knoten in endemischen Strumen durch Feinnadelbiopsie und zytologische Untersuchungen
Acta Endocrinol. Suppl. 179 (1973) 73-74

51 GALVAN, G., POHL, G., SKERBISCH, I.
Die Feinnadelpunktion "kalter" Strumaknoten bei 4555 Patienten eines Strumaendemiegebiets
Schweiz. Med. Wschr. 106 (1976) 1247-1251

52 GEORGII, A.
Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 191-208

53 GILBERT, P., PFITZER, P.
DNA-Histogramme normaler und tumoröser endokriner Organe
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 360

54 GLANZMANN, CH., HORST, W., LÜTOLF, U.M.
Therapie und Prognose der Struma maligna
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

55 GROESBECK, H.P.
Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic thyroid nodules
I. The preoperative diagnosis of thyroid carcinoma
Cancer 12 (1959) 1-5

56 GRUNDMANN, E.
Keine Metastasenförderung durch Biopsien
Dtsch. Ärztebl. 76 (1979) 699-702

57 HAFERKAMP, O.
Morphologie des Schilddrüsenkarzinoms
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

58 HANFORD, J.M., QUIMBY, E.H., FRANTZ, V.K.
Cancer arising many years after radiation therapy.
Incidence after irradiation of benign lesions in
the neck
J. Am. Med. Ass. 181 (1962) 404-410

59 HANSEN, J.B., KOLENDORF, K.
Fine-needle biopsy of thyroid lesions
N. Engl. J. Med. 291 (1974) 851

60 HAUPTMANN, E., CREPINKO, J., PAPIC, Z., SKRABALO, Z.
Punktatzytologie der Schilddrüse. Funktionsdiagnostik (Referat)
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57 (1973) 152-155

61 HAUPTMANN, E., CREPINKO, J., SKRABALO, Z.
Aspirationscytologie der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78 (1972) 249-252

62 HAWK, W.A., CRILE, G.jr.
Needle biopsy of the thyroid gland
Surg. Gynecol. Obstet. 122 (1966) 1053-1065

63 HEDINGER, CHR.
Schilddrüse
in: F. BÜCHNER, E. GRUNDMANN (Hrsg.)
Spezielle Pathologie, Band II
Urban & Schwarzenberg München - Berlin - Wien 1975
297-319

64 HEDINGER, CHR.
Klassifizierung der Schilddrüsentumoren
Schweiz. Med. Wschr. 105 (1975) 997-1000

65 HEIMANN, P., SCHNÜRER, L.-B.
Needle biopsy of the thyroid gland. A report of
117 cases, with special reference to the diagnostic
accurancy of the method in benign thyroid disorders
Acta Chir. Scand. 128 (1964) 85-93

66 HEINZE, H.G.
Primäre und sekundäre Diagnostik bei Schilddrüsenkarzinomen
Nuklearmediziner 2 (1979) 102-110

67 HEINZE, H.G., PICHLMAIER, H.
Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Internist 13 (1972) 148-158

68 HEINZE, H.G., SCRIBA, P.C.
Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik
Chirurg 47 (1976) 422-428

69 HEISSEN, E., STRÖTGES, M.W., KAUFMANN, H.
Ergebnisse der postoperativen Strahlenbehandlung maligner Schilddrüsentumoren
Strahlentherapie 143 (1972) 593-601

70 HEITZ, PH.
Die Pathologie der Struma
Therapiewoche 24 (1974) 2350-2373

71 HESS, M.W., RUCHTI, CH., COTTIER, H.
Immunpathologie der Schilddrüsenkrankheiten
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 182-190

72 HOFSTAEDTER, F., AIGNER, F., ZECHMANN, W.
Lymphocytenherde in normalen und pathologisch veränderten Schilddrüsen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 323-328

73 HORN, R.C.jr.
Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of seven cases
Cancer 4 (1951) 697-707

74 HORSTER, F.A., WILDMEISTER, W.
Zytologie beim Schilddrüsenkarzinom
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

75 JANIK, J.
Die Zytologie der Schilddrüse in der Diagnostik sog. "Kalter Knoten"
in: H. SCHLEUSENER, B. WEINHEIMER (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme Stuttgart 1974 76-86

76 JUNGINGER, TH., FINSTERER, H., PICHLMAIER, H.
Die Punktionsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Münch. Med. Wschr. 115 (1973) 306-310

77 JUNGINGER, TH., FINSTERER, H., PICHLMAIER, H., SPELSBERG, F., HOCHLEITNER, R.
Die Zytodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen
Med. Klin. 67 (1972) 1584-1588

78 JUNGINGER, TH., FINSTERER, H., SPELSBERG, F., ERPENBECK, R., PICHLMAIER, H.
Die Cytodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. 1972 199-202

79 KEMPKEN, K., DROESE, M., BAYER-PIETSCH, E., HÖR, G., PABST, H.W.
Szintigraphie und Feinnadelpunktion bei der Struma nodosa
Fortschr. Med. 96 (1978) 1369-1372

80 KIRSTAEDTER, H.-J.
Die Schilddrüsen-Zytologie
Saarländ. Ärztebl. 26 (1973) 787-791

81 KIRSTAEDTER, H.-J.
Differentialdiagnose der Schilddrüsenzytologie
in: H. SCHLEUSENER, B. WEINHEIMER (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme Stuttgart 1974 90-95

82 KIRSTAEDTER, H.-J., ENGEL, W., GEHRMANN, C.
Cytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 492-495

83 KLEIN, E., KRACHT, J., KRÜSKEMPER, H.-L., REINWEIN, D., SCRIBA, P.C.
Praxis der Schilddrüsendiagnostik
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 2362-2370

84 KOLENDORF, K., HANSEN, J.B., ENGBERG, L., FRIIS, T., LINDENBERG, J.
Fine needle and open biopsy in thyroid disorders
Acta Chir. Scand. 141 (1975) 20-23

85 KRISCH, K., DEPISCH, D., JAKESZ, R., KEMINGER, K.
Karzinome der Schilddrüse. Eine klinisch-pathologische Studie anhand von 311 Fällen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 265-268

86 KRISCH, K., JAKESZ, R., ERD, W., KLEMENT, M.B., FEIGL, W., SINZINGER, H., LACZKOVICS, A.
Punktatzytologie benigner und maligner Schilddrüsenveränderungen
Münch. Med. Wschr. 118 (1976) 1383-1386

87 LANG, W., GEORGII, A., ATAY, Z.
Differentialdiagnose zwischen atypischem Adenom und follikulärem Carcinom der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 275-279

88 LANGHANS, TH.
Über die epithelialen Formen der malignen Struma
Virchows Arch. Path. Anat. 189 (1907) 69-188

89 LEIDL, E., ALBER, G.
Rationelle Schilddrüsendiagnostik: Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik
Fortschr. Med. 95 (1977) 917-922

90 LIETZ, H.
Pathologische Anatomie der Schilddrüsentumoren
in: H. SCHLEUSENER, B. WEINHEIMER (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme Stuttgart 1974 60-69

91 LINDSAY, S.
Carcinoma of the thyroid
Thomas Springfield/Ill. 1960

92 LINDSAY, S., CHAIKOFF, J.L.
The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms: a review
Cancer Res. 24 (1964) 1099-1107

93 LJUNGBERG, O.
Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. With special regard to the demonstration of amyloid in smears of fine needle aspirates
Acta Cytol. 16 (1972) 253-255

94 LÖHRS, U.
Die pathologische Anatomie der Struma maligna
Chirurg 47 (1976) 413-421

95 LÖHRS, U., PERMANETTER, W., SPELSBERG, F., BEITINGER, M.
Untersuchung zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Schilddrüsencarcinom-Formen in einem Struma-Endemiegebiet
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 268-274

96 LÖWHAGEN, T.
Thyroid
in: J. ZAJICEK (Hrsg.)
Monographs in clinical cytology: Aspiration biopsy cytology, Part I
S. Karger Basel - München - Paris - London - New York - Sidney 1974 67-89

97 LÖWHAGEN, T., SPRENGER, E.
Die punktionszytologische Differentialdiagnostik des tastbaren Knotens in der Schilddrüse (Referat)
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57 (1973) 155-160

98 LÖWHAGEN, T., SPRENGER, E.
Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear
Acta Cytol. 18 (1974) 192-197

99 LUNDSGAARD-HANSEN, P.
Zur Frage der Bedeutung der Thiouracilderivate für die Entstehung maligner Tumoren, insbesondere von Schilddrüsentumoren
Oncologia 9 (1956) 33-56

100 MA, M.K.G., ONG, G.B.
Cystic thyroid nodules
Br. J. Surg. 62 (1975) 205-206

101 MATTES, P., KAMPSHOFF, E.
Klinik des Schilddrüsenkarzinoms
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

102 MEADOWS, P.
Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule
J. Am. Med. Ass. 177 (1961) 229-234

103 MERKLE, P., KAMPSHOFF, E.
Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

104 MESSARIS, G., KYRIAKOU, K., VASILOPOULOS, P., TOUNTAS, C.
The single thyroid nodule and carcinoma
Br. J. Surg. 61 (1974) 943-944

105 MEYER, G., ADAM, W.E.
Nuklearmedizinische Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

106 MEYER, P.C.
The relationship between the nodular goitre and carcinoma of the thyroid
Br. J. Cancer 16 (1962) 16-26

107 MIKUZ, G., HOFSTAEDTER, F., SCHWARZLMÜLLER, B.
Feulgenzytophotometrische Untersuchungen an "falsch" und "richtig positiven" zytologischen Präparaten von Feinnadel-Schilddrüsenpunktaten
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 290-294

108 MILLER, A., HORSTER, F.A.
Hochvoltelektrophoretische Trennung von Jodaminosäuren aus Gewebe von Schilddrüsencarcinomen und gutartigen Schilddrüsenveränderungen
Z. Krebsforsch. 87 (1976) 47-52

109 MILLER, J.M., ZAFAR, S.U., KARO, J.J.
The cystic thyroid nodule
Radiology 110 (1974) 257-261

110 MOCK, R.
Die Zusammensetzung des Schilddrüsenkrankengutes im Würzburger Raum
Inaug. Diss. Würzburg 1976

111 MÜLLER, H.-A.
Persönliche Mitteilung

112 MÜLLER, H.-A.
Erscheinungsbild und Differentialdiagnose epithelialer Schilddrüsentumoren in der Feinnadelbiopsie. Vergleichende cytologische und histologische Untersuchungen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 286-289

113 MÜLLER, H.-G., ZITA, G.
Die Rolle der Schilddrüsenpunktion in der Routinediagnostik
Radiobiol. Radiother. 14 (1973) 531-534

114 MULDER, M., SU, C.A.P.F.
Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 479-482

115 NERACHER, H., HEDINGER, CHR.
Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974
Schweiz. Med. Wschr. 105 (1975) 1000-1006, 1052-1056

116 NIEVERGELT, J., WAHL, R., RÖHER, H.-D.
Carcinome in der Rezidivstruma
Endokrinologisch-Chirurgisches Symposium der Chirurgischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz, 2.-4.6.1977

117 NISHIYAMA, R.H., SCHMIDT, R.W., BATSAKIS, J.G.
Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents
J. Am. Med. Ass. 181 (1962) 1034-1038

118 OBERDISSE, K., KLEIN, E.
Die Krankheiten der Schilddrüse
Thieme Stuttgart 1967

119 OLEN, E., KLINCK, G.H.
Hyperthyroidism and thyroid cancer
Arch. Path. 81 (1966) 531-535

120 PERLMUTTER, M., SLATER, S.L.
Which nodular goiters should be removed? A physiologic plan for the diagnosis and treatment of nodular goiter
N. Engl. J. Med. 255 (1956) 65-71

121 PETERS, S.
Zur diagnostischen Bedeutung des sogenannten "kalten Knotens" der Schilddrüse
Inaug. Diss. Berlin 1969

122 PFANNENSTIEL, P.
Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Kern & Birner Frankfurt a.M. 1974

123 PFANNENSTIEL, P.
Diagnostik der benignen und der malignen Struma
Therapiewoche 24 (1974) 2396-2408

124 PFANNENSTIEL, P., WOHLENBERG, H.
Value of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid disease
in: R. HÖFER (Hrsg.)
Rational diagnosis of thyroid disease
Egermann Wien 1977 179-187

125 PIAGGIO-BLANCO, R.A., PASEYRO, P., GROSSO, O.F.
El citograma tiroideo. Su interes clinico
Arch. Urug. Med. 32 (1948) 81-98

126 PÖRTENER, J., UNGEHEUER, E.
Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz
Med. Welt 18 (1967) 1302-1304

127 PÖRTENER, J., UNGEHEUER, E.
Zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Med. Klin. 62 (1967) 481-484

128 POMPECKI, R., FRAHM, H.
Nukleolenbefunde von Thyreozyten in Aspirationspunktaten kalter Strumaknoten - Vorläufige Befunde und Ergebnisse
Inn. Med. 4 (1977) 12-16

129 RABENHORST, G.
The diagnostic value of the DNA-content of fine needle biopsies of the thyroid gland
Virchows Archiv B 16 (1974) 379-383

130 RAVENTOS, A., HORN, R.C.jr., RAVDIN, I.S.
Carcinoma of the thyroid gland in youth: A second look ten years after
J. Clin. Endocrinol. 22 (1962) 886-891

131 REINERS, CHR., BÖRNER, W.
Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenmalignoms
Nuklearmediziner 3 (1980) i.Dr.

132 REINWEIN, D.
Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenmalignome
Therapiewoche 27 (1977) 4742-4750

133 REISERT, P.M.
Die Knotenstruma: benigne - maligne?
Therapiewoche 24 (1974) 5648-5656

134 ROONEY, D.R., POWELL, R.W.
Carcinoma of the thyroid in children after x-ray therapy in early childhood
J. Am. Med. Ass. 169 (1959) 69-72

135 ROSEN, I.B., WALFISH, P.G., MISKIN, M.
The application of ultrasound to the study of thyroid enlargement. Management of 450 cases
Arch. Surg. 110 (1975) 940-944

136 RUCHTI, C., GRETILLAT, P.A., PEDRINIS, E., LOCHER, G.W.
Die Bedeutung der Zytodiagnostik mittels Feinnadelpunktion in der Kropfchirurgie
Helv. Chir. Acta 43 (1976) 627-630

137 RUDOWSKI, W.
Critical evaluation of aspiration biopsy in the diagnosis of tumours of the thyroid
Am. J. Surg. 95 (1958) 40-44

138 SACHDEVA, H.S., WIG, J.D., BOSE, S.M., CHOWDARY, G.C., DUTTA, B.N.
The solitary thyroid nodule
Br. J. Surg. 61 (1974) 368-370

139 SAMPSON, R.J., WOOLNER, L.B., BAHN, R.C., KURLAND, L.T.
Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan
Cancer 34 (1974) 2072-2076

140 SAXEN, E.A., FRANSSILA, K.O., HAKAMA, M.
Effect of histological typing of registry material on the results of epidemiological comparisons in thyroid cancer
in: W. HEINEMANN (Hrsg.)
Thyroid cancer
Springer Berlin - Heidelberg - New York 1969 98-103

141 SCHACHT, U., MANNFELD, U.
Über szintigraphisch kalte Knoten und die maligne Struma
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 1521-1523

142 SCHÄFFER, R., MÜLLER, H.-A.
Vergleichende cytologische und histologische Untersuchungen an experimentell erzeugten Schilddrüsentumoren der Ratte
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 302-304

143 SCHARF, J.H.
Vorteile und Gefahren der Therapie mit Methylthiouracil
Dtsch. Gesundh. Wes. 17 (1962) 883-884

144 SCHLEUSENER, H., SCHULTZ, R., GRUNZE, H.
Die Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Med. Klin. 60 (1965) 709-712

145 SCHMIDT, U., PRIES, H.H., KRÜGER, A., JOSEPH, K.
Feinnadelpunktion: Marburger Methode
NUC-Compact 1977 50-53

146 SCHWARZ, G., JANIK, J., JUNGK, K.
Zytologische Befunde an Strumen in einem Nicht-Endemiegebiet
Therapiewoche 24 (1974) 2374-2380

147 SCHWARZE, E.-W., PAPADIMITRIOU, C.
Maligne Lymphome der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 328-335

148 SEKYI, S.
Die Bedeutung des sogenannten "kalten Knotens" im Rahmen der Schilddrüsenerkrankungen
Inaug. Diss. Berlin 1964

149 SHELINE, G.E., LINDSAY, S., McCORMACK, K.R., GALANTE, M.
Thyroid nodules occuring late after treatment of thyreotoxicosis with radioiodine
J. Clin. Endocrinol. 22 (1962) 8-18

150 SHIMAOKA, K., BADILLO, J., SOKAL, J.E., MARCHETTA, F.C.
Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter
J. Am. Med. Ass. 181 (1962) 179-185

151 SMEJKAL, V.
Der Wert der zytologischen Untersuchung in der Schilddrüsendiagnostik
in: H. SCHLEUSENER, B. WEINHEIMER (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme Stuttgart 1974 70-76

152 SMEJKAL, V., SMEJKALOVA, E., SCHULZ, F.
Über die Bedeutung der zytologischen Untersuchung für die Diagnostik der Schilddrüsenmalignome
Endokrinologie 65 (1975) 348-353

153 SMEJKAL, V., SOUMAR, J., SMEJKALOVA, E.
Über den praktischen Wert der Aspirationsbiopsie der cystischen Schilddrüsenknoten
Endokrinologie 61 (1973) 312-316

154 SMEJKALOVA, E.
Die Bedeutung einiger zytoenzymatischer Methoden in der Zytodiagnostik der Schilddrüse
in: H. SCHLEUSENER, B. WEINHEIMER (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme Stuttgart 1974 102-107

155 SÖDERSTRÖM, N.
Fine needle aspiration biopsy
Almquist & Wiksell Stockholm 1966 13-54, 96-108

156 SÖDERSTRÖM, N., TELENIUS-BERG, M., AKERMAN, M.
Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy
Acta Med. Scand. 197 (1975) 71-76

157 SPELSBERG, F., GÜNTHER, B., HEBERER, G.
Präoperative Aspekte und chirurgische Behandlung der Struma maligna
Chirurg 47 (1976) 429-434

158 SUNDLER, F., UDDMAN, R., LARSSON, L.-I., TELENIUS-BERG, M., BERG, B., HAKANSON, R.
Fluorescamine in cytodiagnosis of thyroid carcinomas
Acta Cytol. 22 (1978) 54-56

159 SURRIDGE, R.C., KROGER, W.P.
Carcinoma in nontoxic nodular goiter
Arch. Surg. 82 (1961) 148-153

160 TELLEM, M., STAHL, T., MERANZE, D.R.
Carcinoma of the thyroid gland: an explanation for its varying incidence in surgically removed nodular thyroid glands
Cancer 14 (1961) 67-72

161 TEMPKA, T., ALEKSANDROWICZ, J., TILL, M.
Le thyroidogramme
I. Sang. 19 (1948) 336-340

162 THALMANN, A.
Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner Pathologischen Institut von 1910 - 1950 und ihre Beziehung zur Jodprophylaxe des endemischen Kropfes
Schweiz. Med. Wschr. 84 (1954) 473-478

163 THURNER, J., MAFFEI, G.
Konkordantes, amyloidbildendes Schilddrüsenkarzinom bei eineiigen Zwillingen mit diskordantem Phäochromozytom (Sipple's Syndrom)
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 318-323

164 TONAMI, N., BUNKO, H., MICHIGISHI, T., KUWAJIMA, A., HISADA, K.
Clinical application of 201-Tl scintigraphy in patients with cold thyroid nodules
Clin. Nucl. Med. 3 (1978) 217-221

165 TSCHAHARGANE, C., GOERTTLER, KL., WAHL, R., ROSEN, M., GEROFKA, A.
Über die Treffsicherheit in der Schilddrüsen-Aspirations-Cytologie in einem endemischen Kropfgebiet
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 375

166 VOLPE, R.
Thyroiditis. Current views of pathogenesis
Med. Clin. North America 59 (1975) 1163-1175

167 WADE, J.S.H.
The aetiology and diagnosis of malignant tumours of the thyroid gland
Br. J. Surg. 62 (1975) 760-764

168 WALDSCHMIDT, J.
Bösartige Geschwülste
in: L. KOSLOWSKI, W. IRMER, K.-A. BUSHE (Hrsg.) Lehrbuch der Chirurgie
Schattauer Stuttgart - New York 1978 193-218

169 WALTER, E.
Biomathematik für Mediziner
Tenbuer Stuttgart 1975

170 WALTHARD, B.
Der Gestaltwandel der Struma maligna in Bezug auf die Jodsalzprophylaxe des Kropfes
Schweiz. Med. Wschr. 93 (1963) 809-814

171 WALTHER, D., SCHWARZ, G.
Die Stellung der Cytologie in der Schilddrüsendiagnostik
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 495-497

172 WANG, C.-A., VICKERY, A.L.
The role of needle biopsy in evaluating solitary cold thyroid nodules
Exc. Med. 361 (1975) 43

173 WEISS, M.-L., KLEINAU, E., HAMANN, E., BRUNHÖBER, J.
Stellenwert der Feinnadelaspirationsbiopsie in der Schilddrüsendiagnostik
Dtsch. Gesundh. Wes. 31 (1976) 2186-2191

174 WILDMEISTER, W.
Zytodiagnostik der Schilddrüse. Beitrag der Feinnadelbiopsie zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Schattauer Stuttgart - New York 1977

175 WILDMEISTER, W., KURZ, E., HORSTER, F.A., BERGER, H., HORSTMANN, H., BAUST, P.
Zur diagnostischen Bedeutung der Schilddrüsenaspirationspunktion und Cytologie bei Schilddrüsenkrankheiten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78 (1972) 289-292

176 WILLIAMS, E.D., DONIACH, I.
The post-mortem incidence of focal thyroiditis
J. Path. Bact. 83 (1962) 255-264

177 WINSHIP, T., ROSVOLL, R.V.
A study of thyroid cancer in children
Am. J. Surg. 102 (1961) 747-752

178 WOENCKHAUS, J.W.
Zytologische Schilddrüsendiagnostik
Med. Klin. 69 (1974) 2009-2016

179 WOENCKHAUS, J.W., KLEMM, D.
Technik und klinische Bedeutung der Schilddrüsenaspirationspunktion
Therapiewoche 23 (1973) 4889-4891

180 WOHLENBERG, H., PFANNENSTIEL, P.
Feinnadelbiopsie bei szintigraphisch kalten Schilddrüsenknoten
in: H. SCHLEUSENER, B. WEINHEIMER (Hrsg.)
Schilddrüse 1973
Thieme Stuttgart 1974 87-89

181 WOOLNER, L.B., BEAHRS, O.H., BLACK, B.M., McCONAHEY, W.M., KEATING, F.R.jr.
Classification and prognosis of thyroid carcinoma
Am. J. Surg. 102 (1961) 354-387

182 WOOLNER, L.B., McCONAHEY, W.M., BEAHRS, O.H., BLACK, B.M.
Primary malignant lymphoma of the thyroid.
Review of 46 cases
Am. J. Surg. 111 (1966) 502-523

183 WUTTKE, H., SCHULTE, P., KESSLER, F.J.
Die Ergänzung der Szintigraphie der euthyreoten Struma nodosa durch die Zytologie nach Feinnadelbiopsie
Strahlentherapie 146 (1973) 657-663

184 ZABEL-LANGHENNIG, R., ENDERT, G.
Erfahrungen mit der ambulanten Zytodiagnostik der Schilddrüse
Z. Gesamte Inn. Med. 32 (1977) 112-114

185 ZAJICEK, J.
Monographs in clinical cytology: Aspiration biopsy cytology, Part I
S. Karger Basel - München - Paris - London - New York - Sidney 1974

186 ZIEGLER, H., LEITZ, K.H., ATAY, Z., ZEIDLER, U.
Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Schilddrüsenpunktion
Langenbecks Arch. Chir., Suppl. 1972 195-198

187 ZIEGLER, R.
Klinik des medullären Schilddrüsenkarzinoms
2. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium 7.2.1976:
Diagnose und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

L E B E N S L A U F

NAME	Rainer Karl H e r o l d
GEBURTSTAG	27. August 1951
GEBURTSORT	Würzburg
ELTERN	Erich Herold, Versetzerpolier Gertrud Herold, geb. Köstler, Hausfrau
GESCHWISTER	Keine
STAATSANGEHÖRIGKEIT	Deutsch
FAMILIENSTAND	Verheiratet seit August 1977 mit der Kinderkrankenschwester Ursula Herold, geb. Stöcker Geburt des Sohnes Julian im September 1979
SCHULBILDUNG	1957 Volksschule Kirchheim (Kreis Würzburg) 1962 Röntgengymnasium Würzburg 1971 Reifeprüfung
GRUNDWEHRDIENST	1971 - 1972
STUDIUM	1972 Medizinstudium an der Universität Würzburg 1975 Ärztliche Vorprüfung 1976 Erster Teil des Staatsexamens 1978 Zweiter Teil des Staatsexamens 1979 Dritter Teil des Staatsexamens alle Prüfungen bestanden
MOMENTANE TÄTIGKEIT	Seit Juni 1979 Assistent am Chirurgischen Kreiskrankenhaus Bad Mergentheim

Würzburg, den 6. Dezember 1979

Rainer Herold